2003-505255/47 B03 (B02) **SHIO 2001.12.05**
SHIONOGI & CO LTD *WO 2003047564-A1
2001.12.05 2001-371436(+2001JP-371436) *(2003.06.12)* A61K 31/343, 31/4196, 31/44, 31/443, 31/4439, 31/505, 31/506, 31/538, 31/55, 45/00, A61P 31/18, 43/00, C07D 213/50, 239/34, 265/36, 307/83, 401/06, 403/06, 405/06, 413/06

HIV integrase inhibitor comprises new and known cyclic compounds (Jpn)

C2003-135097 N(AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW) R(AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW MZ NL OA PT SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW)

Addnl. Data: MURAI H, KUROSE N
2002.12.02 2002WO-JP12582

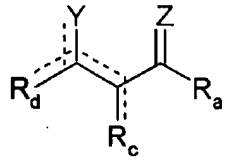
B(6-A1, 6-E2, 7-D6, 14-A2B1, 14-D7) .5

NOVELTY

HIV integrase inhibitor comprises a cyclic compound (I).

DETAILED DESCRIPTION

HIV integrase inhibitors comprise a cyclic compound of formula (I) or its salts or prodrugs.



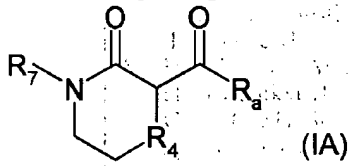
(I)

$R_c + R_d$ = optionally fused ring;
Y = O, S, NR_e, OR_e, SR_e, NR_eR_f or $N=R_e$;
R_e, R_f = A, or
$R_c + R_d$ = a ring;
Z = O, S or NH;
R_a = $C(=X)R_b$ or nitrogenous heteroaromatic ring attached via C and containing at least one non-substituted N;

WO 2003047564-A+

X = O, S or NH;
at least one of $R_c + R_d$, $R_d + R_e$ or R_a = substituted by $Z_1Z_2Z_3R_1$ (optionally substituted by A);
Z_1, Z_3 = a bond or optionally substituted alkylene or alkenylene;
Z_2 = CH(OH), S, SO, SO_2, SO_2NR_2, NR_2SO_2, O, NR_2, NR_2CO, $CONR_2$, COO, OCO, CO or optionally substituted alkylene or alkenylene;
R_2 = H or optionally substituted alkyl, alkenyl, aryl or heteroaryl;
R_1 = optionally substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl, cycloalkenyl or heterocyclyl;
A = H, halo, COOAlk, COOH, Alk_1, $OAlk_1$, Alk_1OAlk_1, NO_2, OH, alkenyl, alkynyl, SO_2Alk, SAlk, nitroso, N_3, amidino, guanidino, CN, NC, SH, SO_2NH_2, $NHSO_2$, CHO, COAlk, OCOAlk, hydrazino, morpholino or optionally substituted amino, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, carbamoyl, Ar, AlkAr, OAr, SAr, OAlkAr, AlkOAr, AlkSAr, SO_2Ar or SO_2AlkAr;
Alk_1 = alkyl or haloalkyl;
Ar = aryl or heteroaryl,
provided that the following compounds are excluded: [5-(4-fluorobenzyloxy)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-oxoacetic acid or its methyl ester, [4-(4-fluorobenzyloxy)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-oxoacetic acid or its methyl ester, [5-(4-fluorobenzyl)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl]-oxoacetic acid or its methyl ester, [5-(4-fluorobenzyl)-2-(pyridine-2-carbonyl)benzofuran-3-one, [5-(4-fluorobenzyl)-2-(pyrimidine-2-carbonyl)benzofuran-3-one, (6-benzyloxy-1-oxo-indan-2-ylidene)hydroxyacetic acid and its ethyl ester and (7-benzyloxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-ylidene)hydroxyacetic acid.

An INDEPENDENT CLAIM is also included for compounds of formula (IA) and their salts and prodrugs.



(IA)

R_4 = a bond, $CHACH_2$ or CH_2CHA, and
R_a = nitrogenous heteroaromatic ring attached via C and containing at least one non-substituted N substituted by $Z_1Z_2Z_3R_1$ and A.

ACTIVITY

WO 2003047564-A+/

Anti-HIV.

MECHANISM OF ACTION

Integrase-Inhibitor.
In assays, (6,7-dihydro-3H-cyclopentanepyrimidin-7-yl)-(5-phenoxy)pyrimidin-2-yl)methanone had an IC_{50} value for HIV integrase of 0.50 µg/ml.

USE

Used for treating and preventing AIDS.

ADMINISTRATION

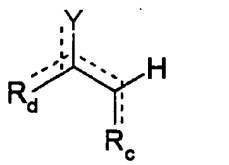
The dosage is 0.05-3000 (preferably 0.1-1000) mg/day orally or 0.01-1000 (preferably 0.05-500) mg/day parenterally. (I) are preferably administered with reverse transcription and reductase inhibitor.

EXAMPLE

No suitable example is given.

TECHNOLOGY FOCUS

Organic Chemistry - Preparation: Preparation of (I) comprises e.g. reacting a cyclic compound of formula (II) with $LC(=Z)R_a$ (III) in the presence of a base.



(II)

L = a leaving group.
(119pp2533DwgNo.0/0)

WO 2003047564-A/2

(C) 2004 Copyright Derwent Information Ltd.

```
=> d l3 1- all
YOU HAVE REQUESTED DATA FROM 1 ANSWERS - CONTINUE? Y/(N):y

L3   ANSWER 1 OF 1  WPIX  COPYRIGHT 2004 THOMSON DERWENT on STN
AN   2003-505255 [47]   WPIX
DNC  C2003-135097
TI   HIV integrase inhibitor comprises new and known cyclic compounds.
DC   B02 B03
IN   KUROSE, N; MURAI, H
PA   (SHIO) SHIONOGI & CO LTD
CYC  101
PI   WO 2003047564 A1 20030612 (200347)* JA  119p    A61K031-343     <--
        RW: AT BE BG CH CY CZ DE DK EA EE ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU
            MC MW MZ NL OA PT SD SE SI SK SL SZ TR TZ UG ZM ZW
         W: AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK
            DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ
            LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO
            RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM
            ZW
ADT  WO 2003047564 A1 WO 2002-JP12582 20021202
PRAI JP 2001-371436   20011205
IC   ICM  A61K031-343
     ICS  A61K031-4196; A61K031-44; A61K031-443; A61K031-4439; A61K031-505;
          A61K031-506; A61K031-538; A61K031-55; A61K045-00; A61P031-18;
          A61P043-00; C07D213-50; C07D239-34; C07D265-36; C07D307-83;
          C07D401-06; C07D403-06; C07D405-06; C07D413-06
AB   WO2003047564 A UPAB: 20030723
     NOVELTY - HIV integrase inhibitor comprises a cyclic compound (I).
          DETAILED DESCRIPTION - HIV integrase inhibitors comprise a cyclic
     compound of formula (I) or its salts or prodrugs.
          Rc + Rd = optionally fused ring;
          Y = O, S, NRe, ORe, SRe, NReRf or N=Re;
     Re, Rf = A, or
          Re + Rd = a ring;
     Z = O, S or NH;
          Ra = C(=X)Rb or nitrogenous heteroaromatic ring attached via C and
     containing at least one non-substituted N;
     X = O, S or NH;
          at least one of Rc + Rd, Rd + Re or Ra = substituted by Z1Z2Z3R1
     (optionally substituted by A);
          Z1, Z3 = a bond or optionally substituted alkylene or alkenylene;
          Z2 = CH(OH), S, SO, SO2, SO2NR2, NR2SO2, O, NR2, NR2CO, CONR2, COO,
     OCO, CO or optionally substituted alkylene or alkenylene;.
          R2 = H or optionally substituted alkyl, alkenyl, aryl or heteroaryl;
          R1 = optionally substituted aryl, heteroaryl, cycloalkyl,
     cycloalkenyl or heterocyclyl;
          A = H, halo, COOAlk, COOH, Alk1, OAlk1, Alk1OAlk1, NO2, OH, alkenyl,
     alkynyl, SO2Alk, SAlk, nitroso, N3, amidino, guanidino, CN, NC, SH,
     SO2NH2, NHSO2, CHO, COAlk, OCOAlk, hydrazino, morpholino or optionally
     substituted amino, cycloalkyl, cycloalkenyl, heterocyclyl, carbamoyl, Ar,
     AlkAr, OAr, SAr, OAlkAr, AlkOAr, AlkSAr, SO2Ar or SO2AlkAr;
          Alk1 = alkyl or haloalkyl;
          Ar = aryl or heteroaryl,
          provided that the following compounds are excluded:
     (5-(4-fluorobenzyloxy)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-oxoacetic acid or
     its methyl ester, (4-(4-fluorobenzyloxy)-3-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-
     oxoacetic acid or its methyl ester, (5-(4-fluorobenzyl)-3-oxo-2,3-
     dihydrobenzofuran-2-yl)-oxoacetic acid or its methyl ester,
     (5-(4-fluorobenzyl)-2-(pyridine-2-carbonyl)benzofuran-3-one,
     (5-(4-fluorobenzyl)-2-(pyrimidine-2-carbonyl)benzofuran-3-one,
     (6-benzyloxy-1-oxo-indan-2-ylidene)hydroxyacetic acid and its ethyl ester
     and (7-benzyloxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-
     ylidene)hydroxyacetic acid.
          An INDEPENDENT CLAIM is also included for compounds of formula (IA)
```

and their salts and prodrugs.

R4 = a bond, CHACH2 or CH2CHA, and

Ra = nitrogenous heteroaromatic ring attached via C and containing at least one non-substituted N substituted by Z1Z2Z3R1 and A.

ACTIVITY - Anti-HIV.

MECHANISM OF ACTION - Integrase-Inhibitor.

In assays, (6,7-dihydro-3H-cyclopentanepyrimidin-7-yl)-(5-phenoxy)pyrimidin-2-yl)methanone had an IC50 value for HIV integrase of 0.50 mu g/ml.

USE - Used for treating and preventing AIDS.

Dwg.0/0

FS CPI

FA AB; GI; DCN

MC CPI: B06-A01; B06-E02; B07-D06; B14-A02B1; B14-D07

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2003年6月12日 (12.06.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/047564 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/343, 31/4196, 31/44, 31/443, 31/505, 31/506, 31/538, 31/55, 45/00, 31/4439, C07D 213/50, 239/34, 265/36, 307/83, 401/06, 403/06, 405/06, 413/06, A61P 31/18, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/12582

(22) 国際出願日: 2002年12月2日 (02.12.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-371436 2001年12月5日 (05.12.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市中央区 道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 村井 均 (MURAI,Hitoshi) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 黒瀬 規之 (KUROSE,Noriyuki) [JP/JP]; 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外 (YAMAUCHI,Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府 大阪市福島区 鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

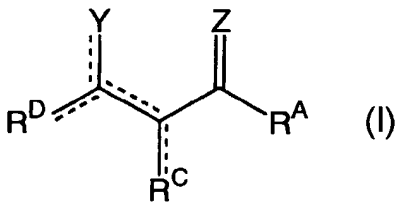
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

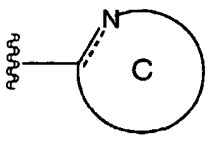
２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DERIVATIVE HAVING HIV INTEGRASE INHIBITORY ACTIVITY

(54) 発明の名称: ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する誘導体



(I)



(II)

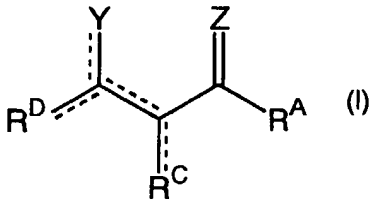
(57) Abstract: A compound represented by the formula (I): [wherein R^C and R^D in combination form a ring in cooperation with the adjacent carbon atoms, provided that the ring may be a fused ring; Y is =O, =S, =N-R^E, etc.; Z is =O, =S, or =NH; and R^A is a group represented by the formula (II) (wherein ring C is a nitrogenous aromatic heterocycle), etc.]. It was found to have integrase inhibitory activity.

[続葉有]

WO 03/047564 A1

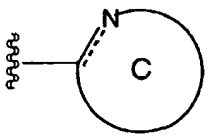
(57) 要約:

式（I）：



(I)

（式中、R^C及びR^Dは一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよく；YはY は＝O、＝S、＝N－R^E等であり；Zは＝O、＝S又は＝NHであり；R^Aは式：



（式中、C環は含窒素芳香族複素環）で示される基等）で示される化合物にインテグラーゼ阻害活性を見出した。

明細書

ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する誘導体

技術分野

本発明は、ＨＩＶインテグラーゼ阻害活性を有する誘導体に関する。

背景技術

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency virus，以下ＨＩＶと略す）は、後天性免疫不全症候群（Acquired immnodeficiency syndrome，以下エイズと略す）の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤（ＡＺＴ、３ＴＣ等）とプロテアーゼ阻害剤（インディナビル等）が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗ＨＩＶ薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている（Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157.）。現在、抗ＨＩＶ薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の２種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗ＨＩＶ薬の開発が要望されている。

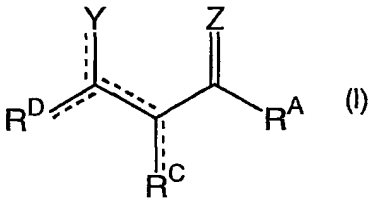
最近報告されたインテグラーゼ阻害剤としては、例えば、WO99/50245、WO99/62520、WO99/62897、WO99/62513、WO00/39086、WO01/00578 に記載の 1,3-ジオキソブタン酸類、１，３－プロパンジオン類等がある。また別のインテグラーゼ阻害剤としては、WO01/17968 に記載のアクリル酸誘導体、WO99/62520 に記載の(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸、第２２２回ア

メリカ化学会（Chicago, Illinois, USA, 26-30 August, 2001）にて発表の(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸が挙げられる。

発明の開示

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規なインテグラーゼ阻害剤を見出した。すなわち式（I）：

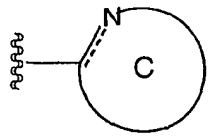


(I)

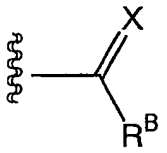
（式中、R^C及びR^Dは一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよく；破線は結合の存在又は非存在を表わし（隣接する破線が共に結合の存在を表わす場合はない）；Yは＝O、＝S、＝N－R^E、－O－R^E、－S－R^E、－N$R^E R^F$又は－N＝R^Eであり；R^E及びR^Fはそれぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基であり；またはR^E及びR^Dは隣接する原子と一緒になって、R^C及びR^Dが形成する環と縮合環を形成していてもよく、該環にはさらに環が縮合していてもよい；

Zは＝O、＝S又は＝NHであり；

R^Aは式：



（式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基又は式：



（式中、Ｘは＝Ｏ、＝Ｓ又は＝ＮＨであり；R^Bは置換基群Ａから選択される置換基である。）で示される基であり；

R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、Ｃ環又はR^Bの少なくとも一つが、式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1及びZ^3はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z^2は置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、$-SO_2-$、$-SO_2NR^2-$、$-NR^2SO_2-$、－Ｏ－、$-NR^2-$、$-NR^2CO-$、$-CONR^2-$、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－又は－ＣＯ－；R^2は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R^1は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基で置換されており；さらに、R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、Ｃ環又はR^Bが、上記式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3及びR^1は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で、置換基群Ａから選択される置換基で置換されていてもよい。

置換基群Ａ：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジ

ノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群。但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物（以下、「本発明化合物」という）、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

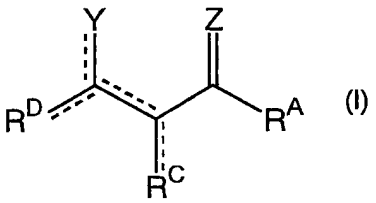
さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロ

ウイルス薬、抗ＨＩＶ薬、抗ＨＴＬＶ－１（Human T cell leukemia virus type 1：ヒトＴ細胞白血病ウイルス１型）薬、抗ＦＩＶ（Feline immunodeficiency virus：ネコエイズウイルス）薬、抗ＳＩＶ（Simian immunodeficiency virus：サルエイズウイルス）薬、特に抗ＨＩＶ薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬、インテグラーゼ阻害剤、抗 HIV 用合剤を提供するものであるが、これらは、抗 HIV 薬としてのみならず、抗 AIDS 薬、すなわち、エイズ及びその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症（ARC）、進行性全身化リンパ節症（PGL）、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗 HIV 抗体陽性及び HIV 陽性症状の治療に特に有用である。

即ち、本発明は、以下の発明を包含する。

（１）　式（I）：

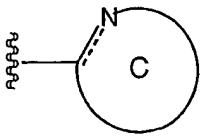


(I)

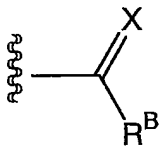
（式中、R^C及びR^Dは一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよく；破線は結合の存在又は非存在を表わし（隣接する破線が共に結合の存在を表わす場合はない）；Ｙは＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ－R^E、－Ｏ－R^E、－Ｓ－R^E、－Ｎ$R^E R^F$又は－Ｎ＝R^Eであり；R^E及びR^Fはそれぞれ独立して置換基群Ａから選択される置換基であり；またはR^E及びR^Dは隣接する原子と一緒になって、R^C及びR^Dが形成する環と縮合環を形成していてもよく、該環にはさらに環が縮合していてもよい；

Ｚは＝Ｏ、＝Ｓ又は＝ＮＨであり；

R^Aは式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基又は式：



（式中、Ｘは＝Ｏ、＝Ｓ又は＝ＮＨであり；R^Bは置換基群Ａから選択される置換基である。）で示される基であり；

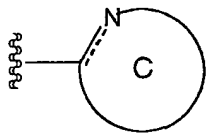
R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、Ｃ環又はR^Bの少なくとも一つが、式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1及びZ^3はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z^2は置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－SO_2－、－SO_2NR^2－、－NR^2SO_2－、－Ｏ－、－NR^2－、－NR^2CO－、－$CONR^2$－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－又は－ＣＯ－；R^2は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R^1は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基で置換されており；さらに、R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、Ｃ環又はR^Bが、上記式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3

及びR^1は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で、置換基群Aから選択される置換基で置換されていてもよい。

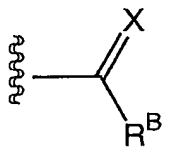
置換基群A：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群。但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-

(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（２） R^C及びR^Dが形成する環が、ベンゼン環が縮合した、５員又は６員の炭素環のとき、R^Aが式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基又は式：



（式中、Ｘは＝Ｏ、＝Ｓ又は＝ＮＨであり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。）で示される基である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する上記（１）記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（３） R^C及びR^Dが形成する環が、縮合環であってもよい、ヘテロ原子を含んでいてもよい５員の環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する上

記（１）記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（４） R^C及びR^Dが形成する環が、

1) ベンゼン環が縮合した、酸素原子を含んだ５員の複素環

2) ベンゼン環が縮合した、５員の炭素環、または

3) 窒素原子を含んだ５員の複素環

のいずれかの環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する上記（３）記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（５） R^C及びR^Dが形成する環が、縮合環であってもよい、ヘテロ原子を含んだ６員または７員の複素環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する上記（１）記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

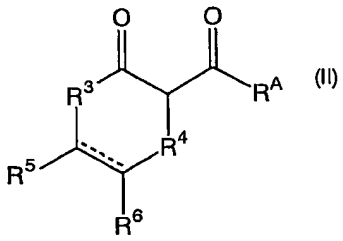
（６） R^C及びR^Dが形成する環が、

1) ベンゼン環が縮合した、酸素原子および／または窒素原子を含んだ６員の複素環、または

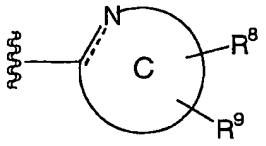
2)窒素原子を含んだ７員の複素環

のいずれかの環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する上記（５）記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（７） 式（II）：



（式中、R^3およびR^4はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^7－、－ＣＨＲ^7－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^7－、－ＮＲ^7－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；破線は結合の存在又は非存在を表わし；R^Aは式：

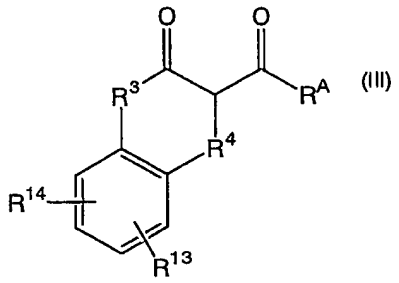


（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基、式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}で示される基または式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}で示される基であり；

Ｒ^{5}～Ｒ^{12}はそれぞれ独立して上記（１）記載の置換基群Ａから選択される基または式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は上記（１）と同意義）で示される基であり；またはＲ^{5}およびＲ^{6}は一緒になって隣接する炭素原子と共に置換されていてもよいベンゼン環を形成していてもよく；

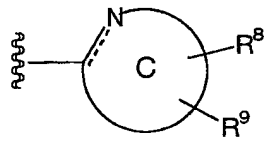
Ｒ^{5}～Ｒ^{12}またはＲ^{5}およびＲ^{6}が形成するベンゼン環上の置換基の少なくとも一つが式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は上記（１）と同意義）で示される基である；但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（８）　式（III）：



(III)

（式中、R^3およびR^4はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^7－、－ＣＨＲ^7－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^7－、－ＮＲ^7－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；R^Aは式：



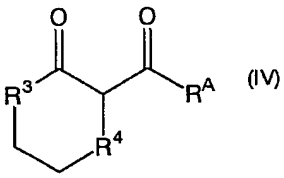
（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基、式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}で示される基または式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}で示される基であり；

R^7～R^{14}はそれぞれ独立して上記（１）記載の置換基群Ａから選択される基または式：－Ｚ^1－Ｚ^2－Ｚ^3－Ｒ^1（式中、Ｚ^1、Ｚ^2、Ｚ^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基であり；

R^7～R^{14}の少なくとも一つが式：－Ｚ^1－Ｚ^2－Ｚ^3－Ｒ^1（式中、Ｚ^1、Ｚ^2、Ｚ^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である。；但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸

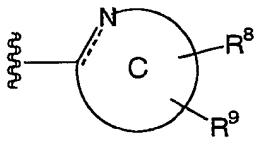
及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（９） 式（IV）：



(IV)

（式中、R^3およびR^4はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^7－、－ＣＨＲ^7－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^7－、－ＮＲ^7－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；R^Aは式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；

R^7およびR^9はそれぞれ独立して上記（１）記載の置換基群Ａから選択される基であり；

R^8が式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

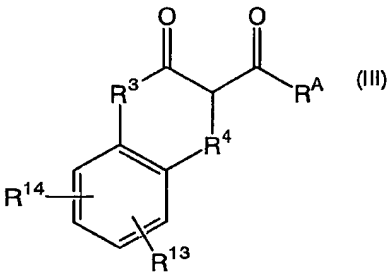
（１０） 置換基群Ａが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシおよび置換されていてもよいアラルキルオキシからなる群である上記(１)～(９)のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用

する医薬組成物。

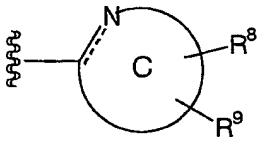
（１１） Ｃ環がピリジン－２－イル、ピリミジン－２－イルまたは１，２，４－トリアゾール－３－イルである上記（１）～（９）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（１２） Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1が置換されていてもよいアリールである上記（１）～（９）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

（１３） 式（III）：



（式中、R^3は単結合または－ＮＲ^7－であり；R^4は－ＣＨＲ^7－または－Ｏ－であり；R^Aは式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基、式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}で示される基または式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}で示される基であり；

R^7～R^{14}はそれぞれ独立して上記（１）記載の置換基群Ａから選択される基または式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）

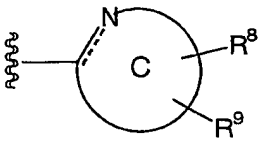
と同意義）で示される基であり；

R^7～R^{14}の少なくとも一つが式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である。但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン及び(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（１４）　R^3が単結合であり；R^4が－Ｏ－である上記（１３）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（１５）　R^{13}が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である上記（１４）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（１６）　R^Aが式：

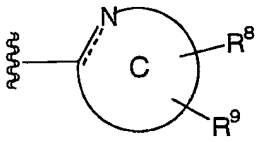


（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；R^8が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である上記（１４）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（１７）　R^3が－NR^7－であり；R^4が－Ｏ－である上記（１３）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

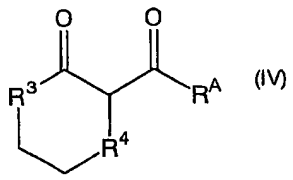
（１８）　R^7が式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である上記（１７）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（１９）　R^Aが式：

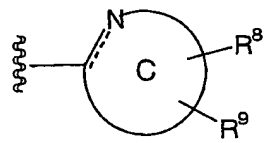


（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；R^8が式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である上記（１７）記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２０）　式（IV）：



（式中、R^3は－NR^7－であり；R^4は単結合、－CHR^7－CH_2－または－CH_2－CHR^7－であり；R^Aは式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；

R^7およびR^9はそれぞれ独立して上記（１）記載の置換基群Ａから選択される基であり；

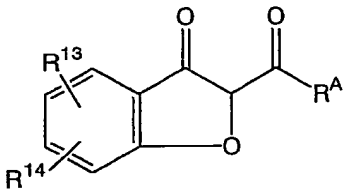
R^8が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は上記（１）と同意義）で示される基である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２１） 置換基群Ａが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシおよび置換されていてもよいアラルキルオキシからなる群である上記（１３）～（２０）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２２） Ｃ環がピリジン－２－イル、ピリミジン－２－イルまたは１，２，４－トリアゾール－３－イルである上記（１３）～（２０）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２３） Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1が置換されていてもよいアリールである上記（１３）～（２０）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

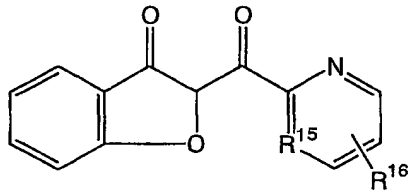
（２４） 式：



（式中、R^{13}は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、R^{14}は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；R^Aは、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ピリジン－２－イル、ピリミジン－２－イル又は１，２，４－トリアゾール－３－イルである。但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチル

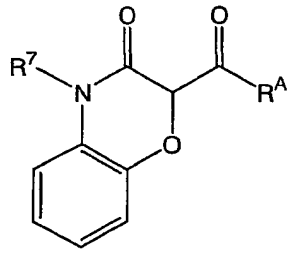
エステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン及び 5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オンを除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２５） 式：



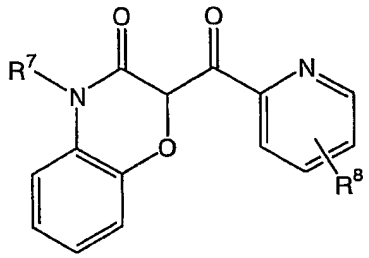
（式中、R^{16}は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1が単結合であり；Z^2が－Ｏ－であり；Z^3が単結合であり；R^1がアリールである）で示される基であり、R^{15}は＝ＣＨ－又は＝Ｎ－である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２６） 式：



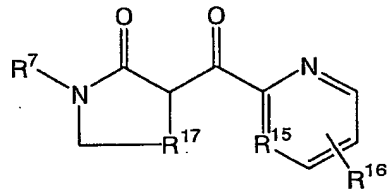
（式中、R^7は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1及びZ^3は単結合であり；Z^2はアルキレンであり；R^1がアリールである）で示される基であり；R^Aは、カルボキシ、アルコキシカルボニル又はピリジン－２－イルである）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２７） 式：



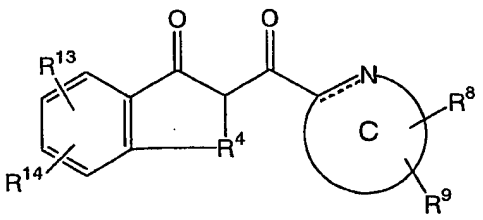
（式中、R^7は水素又はアルキルであり；R^8は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1は単結合であり；Z^2は－Ｏ－であり；Z^3は単結合またはアルキレンであり；R^1がアリールである）で示される基である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（２８）　式：



（式中、R^7は水素又はアルキルであり；R^{16}は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1が単結合であり、Z^2が－Ｏ－であり、Z^3が単結合であり、R^1がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり；R^{15}は＝ＣＨ－又は＝Ｎ－であり；R^{17}は$-CH_2-$又は$-(CH_2)_3-$である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

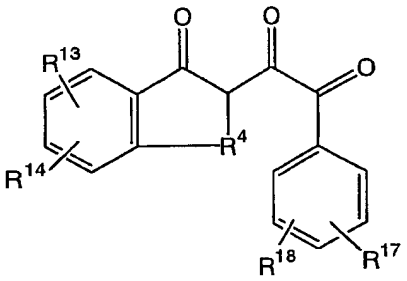
（２９）　式：



（式中、R^4は－Ｏ－、$-CH_2-$又は$-CH_2-CH_2-$であり；R^8及びR^{13}のいずれかは式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1が置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、他方は水素、ハロゲン、

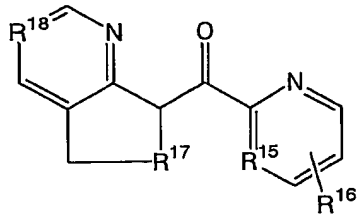
アルコキシ又はアラルキルオキシであり；R^9及びR^{14}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；C環は上記（１）と同意義である。但し、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン及び5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オンは除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（３０） 式：



（式中、R^4は－Ｏ－、－CH_2－又は－CH_2－CH_2－であり；R^{13}及びR^{17}のいずれかは式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1が置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、他方は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；R^{14}及びR^{18}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシである）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（３１） 式：



（式中、R^{16}は式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1が単結合であり、Z^2がアルキレン又は－Ｏ－であり、Z^3が単結合であり、R^1がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり；R^{15}及びR^{18}はそれぞれ

独立して＝ＣＨ－又は＝Ｎ－であり；Ｒ^{17}は－ＣＨ$_2$－又は－Ｏ－である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

（３２） 上記（１３）～（３１）のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

（３３） 酵素阻害剤である上記（３２）記載の医薬組成物。

（３４） 核酸関連酵素阻害剤である上記（３２）記載の医薬組成物。

（３５） インテグラーゼ阻害剤である上記（３２）記載の医薬組成物。

（３６） ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤である上記（３２）記載の医薬組成物。

（３７） 抗ＨＩＶ剤である上記（３２）記載の医薬組成物。

（３８） エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である上記（３２）記載の医薬組成物。

（３９） 上記（３３）記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗ＨＩＶ用合剤。

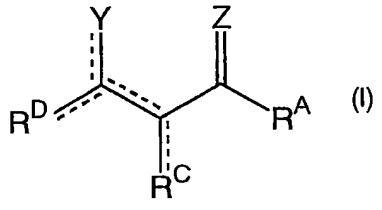
（４０） 逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤の抗ＨＩＶ活性を上昇させる活性を有する上記（３２）記載の医薬組成物。

（４１） 上記（１）記載の化合物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

（４２） インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための上記（１）記載の化合物の使用。

以下に本発明を詳しく説明する。

式（I）：



(I)

（式中、R^C、R^D、Y、Z及びR^Aは前記と同意義である）で示される化合物の特徴としては、以下の点が挙げられる。

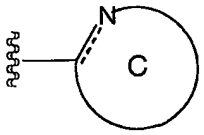
1）R^C及びR^Dが一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよい点、

2）Yが＝O、＝S、＝N－R^E、－O－R^E、－S－R^E、－N$R^E R^F$又は－N＝R^Eである点、

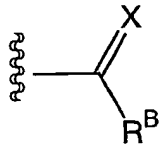
3）R^E及びR^Fがそれぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基であり；またはR^E及びR^Dは隣接する原子と一緒になって、R^C及びR^Dが形成する環と縮合環を形成していてもよく、該環にはさらに環が縮合していてもよい点、

4）Zが＝O、＝S又は＝NHである点、

5）R^Aが式：



（式中、C環は前記と同意義である）で示される基又は式：



（式中、X及びR^Bは前記と同意義である）で示される基である点、

6）C環が、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である点、

7）Xが＝O、＝S又は＝NHである点、

8）R^Bが置換基群Aから選択される置換基である点、

9）R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、C環又はR^Bの少なくとも一つが、式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1及びZ^3はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z^2は置換されていてもよいアルキレン、置

換されていてもよいアルケニレン、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｓ－、－ＳＯ－、－ＳＯ$_2$－、－ＳＯ$_2$ＮＲ^2－、－ＮＲ^2ＳＯ$_2$－、－Ｏ－、－ＮＲ^2－、－ＮＲ^2ＣＯ－、－ＣＯＮＲ^2－、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－、－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－又は－ＣＯ－；Ｒ^2は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；Ｒ^1は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基で置換されている点、

１０）Ｒ^C及びＲ^Dが形成する環、Ｒ^E及びＲ^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、Ｃ環又はＲ^Bが、上記式：－Ｚ^1－Ｚ^2－Ｚ^3－Ｒ^1（式中、Ｚ^1、Ｚ^2、Ｚ^3及びＲ^1は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で、置換基群Ａから選択される置換基で置換されていてもよい点、

１１）置換基群Ａが、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチ

オ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群である点、

が挙げられる。

式（I）で示される化合物において、R^C及びR^Dが形成する環としては、4～9員の炭素環又は複素環、又は該環に他の環（4～9員の炭素環又は複素環、又はそれらの縮合した環）が縮合した環が挙げられる。特に5～7員の炭素環又は複素環、5又は6員の炭素環又は複素環、該環に他の環（5又は6員の炭素環又は複素環、特にベンゼン環）が縮合した環等が好ましい。なお、複素環は、環内に1～4個のヘテロ原子（酸素原子、酸素原子又は硫黄原子）を含んだ環を意味する。

特に、R^C及びR^Dが形成する環が、

1）縮合環であってもよい、ヘテロ原子を含んでいてもよい5員の環である場合、

2）縮合環であってもよい、ヘテロ原子を含んだ6員または7員の複素環である場合が好ましく、さらには、

3）ベンゼン環が縮合した、酸素原子を含んだ5員の複素環である場合、

4）ベンゼン環が縮合した、5員の炭素環である場合、

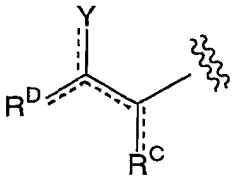
5）窒素原子を含んだ5員の複素環、

6）ベンゼン環が縮合した、酸素原子および／または窒素原子を含んだ6員の複素環である場合、

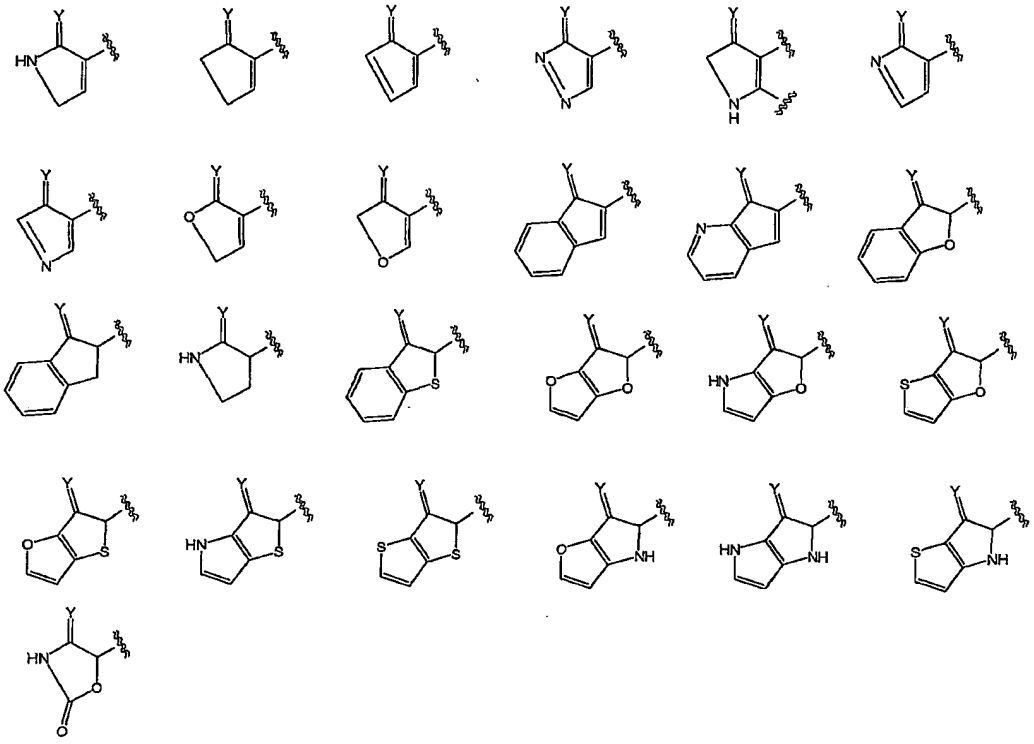
7）窒素原子を含んだ7員の複素環である場合、

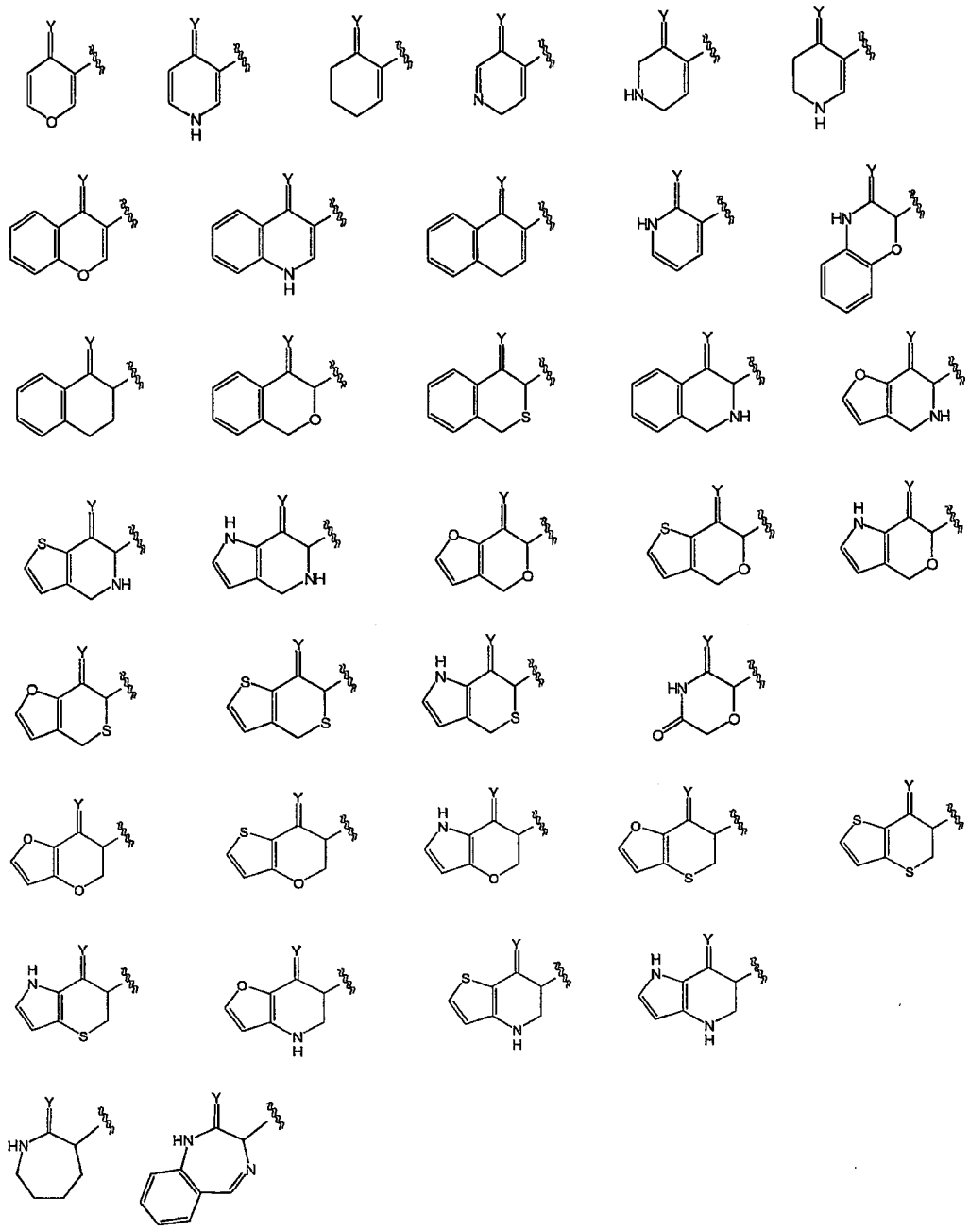
が好ましい。

例えば、式：



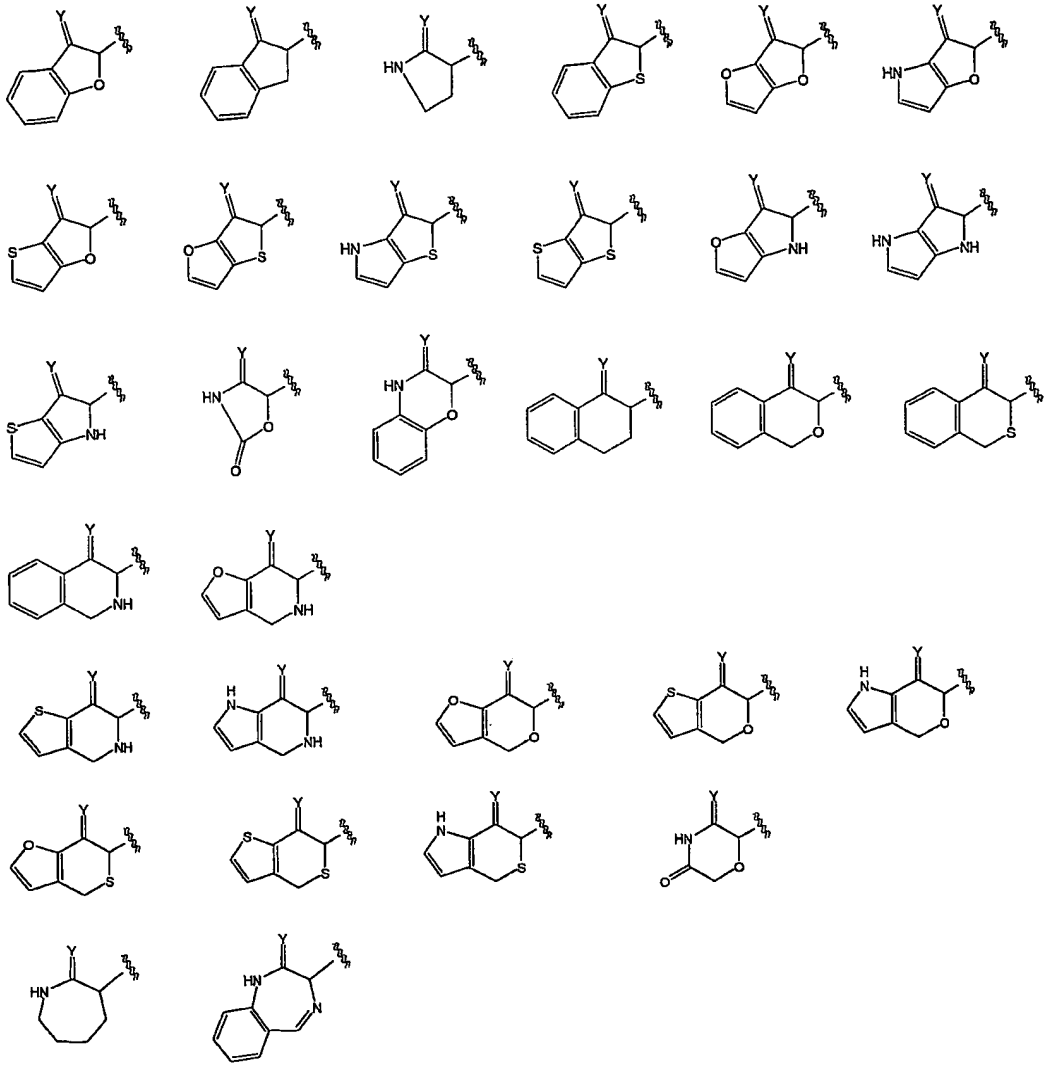
で示される基としては、以下の基が例示される。





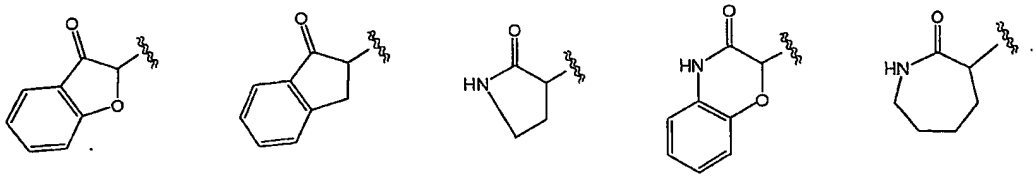
（式中、Ｙは＝Ｏ、＝Ｓまたは＝Ｎ－Ｒ^{E}（特に＝Ｏが好ましい。））

特に、以下の基が好ましい。



（式中、Ｙは＝Ｏ、＝Ｓまたは＝Ｎ－Ｒ^{E}（特に＝Ｏが好ましい。））

さらには、以下の基が好ましい。



なお、Ｒ^{C}及びＲ^{D}が形成する環は、置換可能な任意の位置で、環を構成する炭素原子又は窒素原子上で、式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}及びＲ^{1}は前記と同意義である。）で示される基又は置換基群Ａから選択される置換基で置換されていてもよい。

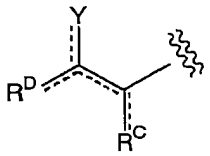
Ｙは＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ－Ｒ^{E}、－Ｏ－Ｒ^{E}、－Ｓ－Ｒ^{E}、－ＮＲ^{E}Ｒ^{F}又は－Ｎ＝

R^E（R^E及びR^Fはそれぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基であり；またはR^E及びR^Dは隣接する原子と一緒になって、R^C及びR^Dが形成する環と縮合環を形成していてもよく、該環にはさらに環が縮合していてもよい）である。特に、＝O、＝S、＝N－R^E（R^Eは水素又はアルキル）が好ましく、さらには、＝Oが好ましい。

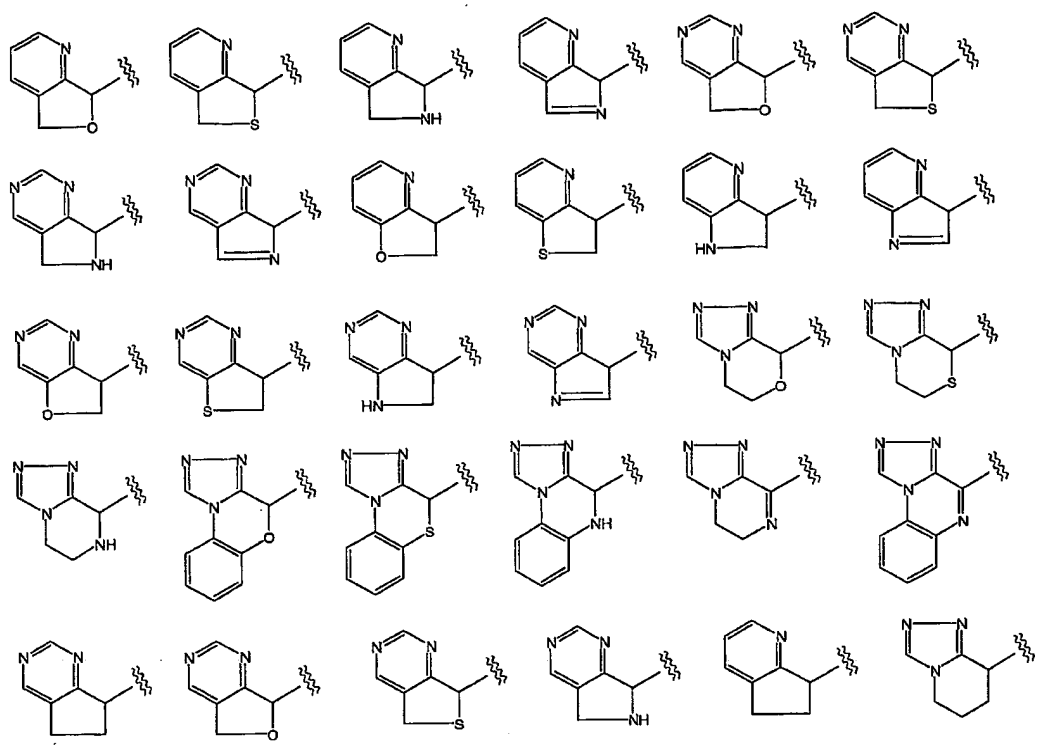
Yが＝N－R^E、－O－R^E、－S－R^E、－N$R^E R^F$又は－N＝R^Eである場合、R^Eとしては水素又はアルキルが好ましく、また、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって、R^C及びR^Dが形成する環と縮合環を形成している場合が好ましい。

R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって、R^C及びR^Dが形成する環と縮合環を形成する場合は、特に、Yが＝N－R^Eであるときが好ましい。

この場合、式：



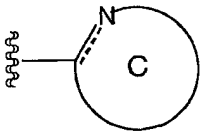
で示される基としては、以下の基が例示される。



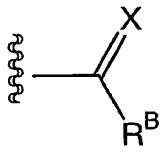
（なお、これらの環には、さらに環が縮合していてもよい。）

Zは＝O、＝S又は＝NHを意味し、特に＝Oが好ましい。

R^Aは式：

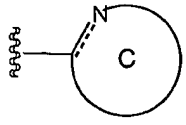


（式中、C環は前記と同意義である）で示される基又は式：



（式中、X及びR^Bは前記と同意義である）で示される基を表わす。

式：



（式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの

原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子であるヘテロアリールを意味する。

C環は、式に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、C環の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。C環を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。なお、C環には単環のみならず縮合環（２～５個の縮合環）も含まれるが、特に単環又は２環、さらには単環が好ましい。

C環が単環であるヘテロアリールとしては、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が非置換の窒素原子であり、更に酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員のヘテロアリールを意味し、特に５又は６員のヘテロアリールが好ましい。例えば、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル 1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

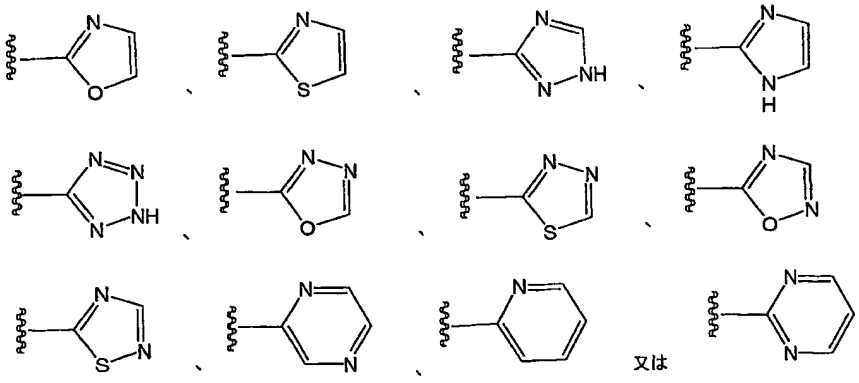
特に、イミダゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピリジン-2-イル等が好ましく、さらには、ピリジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、イミダゾール-2-イル等が好ましい。

C環が縮合環であるヘテロアリールとしては、上記の単環に１～４個の５～８

員の芳香族炭素環（５～８員の芳香族炭素環）及び／又は他の５～８員の芳香族ヘテロ環（酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員の芳香族複素環）が縮合したヘテロアリールを意味する。縮合する芳香環としては、５員又は６員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、フェナントリジン-6-イル等が挙げられる。

特に、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キナゾリン-2-イル、プリン-2-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、キノリン-2-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル等が好ましく、さらには、キノリン-2-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル等が好ましい。

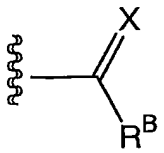
特に、式：



で示される基が好ましい。

なお、上記式中、Ｃ環は、式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}及びＲ^{1}は前記と同意義）で示される基又は置換基群Ａから選択される置換基で置換されていてもよい。

式：

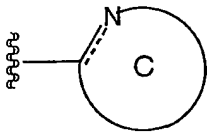


（式中、X及びR^Bは前記と同意義である）で示される基としては、Xが＝Oであり、R^Bが置換基群Aから選択される基である場合が好ましい。特に、R^Bが、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニル等である場合が好ましく、さらには、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合が好ましい。R^Bの最も好ましい態様としては、ヒドロキシ、アルコキシ、

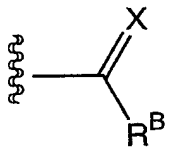
置換されていもてよいアミノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルが挙げられる。

特に、R^Aが、式：－C（＝O）－OR^{10}で示される基または式：－C（＝O）－N$R^{11}R^{12}$で示される基が好ましく、R^{10}、R^{11}及びR^{12}としては、水素またはアルキルが好ましい。

また、R^C及びR^Dが形成する環が、ベンゼン環が縮合した、5員又は6員の炭素環のときは、R^Aが式：



（式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基又は式：



（式中、Xは＝O、＝S又は＝NHであり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。）で示される基が好ましい。

また、式（I）で示される化合物は、R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、C環又はR^Bの少なくとも一つが、式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1、Z^2、Z^3及びR^1は前記と同意義である。）で示される基で置換されている点が特徴である。

式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1、Z^2、Z^3、及びR^1は前記と同意義である。）で示される基としては、例えば、式：－R^1、式：－CH_2－R^1、式：

－CH＝CH－R^1、式：－CH（OH）－R^1、式：－S－R^1、式：－SO－R^1、式：－SO$_2$－R^1、式：－SO$_2$NH－R^1、式：－NHSO$_2$－R^1、式：－O－R^1、式：－NH－R^1、式：－NHCO－R^1、式：－CONH－R^1、式：－C（＝O）－O－R^1、式：－O－C（＝O）－R^1、式：－CO－R^1、式：－C$_2$H$_4$－R^1、式：－CH＝CH－CH$_2$－R^1、式：－CH（OH）－CH$_2$－R^1、式：－S－CH$_2$－R^1、式：－SO－CH$_2$－R^1、式：－SO$_2$－CH$_2$－R^1、式：－SO$_2$NH－CH$_2$－R^1、式：－NHSO$_2$－CH$_2$－R^1、式：－O－CH$_2$－R^1、式：－NH－CH$_2$－R^1、式：－NHCO－CH$_2$－R^1、式：－CONH－CH$_2$－R^1、式：－C（＝O）－O－CH$_2$－R^1、式：－O－C（＝O）－CH$_2$－R^1、式：－CO－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－CH＝CH－R^1、式：－CH＝CH－CH（OH）－R^1、式：－CH＝CH－S－R^1、式：－CH＝CH－SO－R^1、式：－CH＝CH－SO$_2$－R^1、式：－CH＝CH－SO$_2$NH－R^1、式：－CH＝CH－NHSO$_2$－R^1、式：－CH＝CH－O－R^1、式：－CH＝CH－NH－R^1、式：－CH＝CH－NHCO－R^1、式：－CH＝CH－CONH－R^1、式：－CH＝CH－C（＝O）－O－R^1、式：－CH＝CH－O－C（＝O）－R^1、式：－CH＝CH－CO－R^1、式：－CH$_2$－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－CH（OH）－R^1、式：－CH$_2$－S－R^1、式：－CH$_2$－SO－R^1、式：－CH$_2$－SO$_2$－R^1、式：－CH$_2$－SO$_2$NH－R^1、式：－CH$_2$－NHSO$_2$－R^1、式：－CH$_2$－O－R^1、式：－CH$_2$－NH－R^1、式：－CH$_2$－NHCO－R^1、式：－CH$_2$－CONH－R^1、式：－CH$_2$－C（＝O）－O－R^1、式：－CH$_2$－O－C（＝O）－R^1、式：－CH$_2$－CO－R^1、式：－CH（OH）－CH＝CH－R^1、式：－S－CH＝CH－R^1、式：－SO－CH＝CH－R^1、式：－SO$_2$－CH＝CH－R^1、式：－SO$_2$NH－CH＝CH－R^1、式：－NHSO$_2$－CH＝CH－R^1、式：－O－CH＝CH－R^1、式：－NH－CH＝CH－R^1、式：－NHCO－CH＝CH－R^1、式：－CONH－CH＝CH－R^1、式：－C（＝O）－O－CH＝CH－R^1、式：－O－C（＝O）－CH＝CH－R^1、

式：－CO－CH＝CH－R^1、式：－C$_3$H$_6$－R^1、式：－CH$_2$－CH＝CH－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－CH（OH）－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－S－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－SO－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－SO$_2$－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－SO$_2$NH－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－NHSO$_2$－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－O－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－NH－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－NHCO－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－CONH－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－C（＝O）－O－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－O－C（＝O）－CH$_2$－R^1、式：－CH$_2$－CO－CH$_2$－R^1、式：－C$_2$H$_4$－CH＝CH－R^1、－CH$_2$－CH＝CH－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－CH（OH）－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－S－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－SO－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－SO$_2$－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－SO$_2$NH－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－NHSO$_2$－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－O－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－NH－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－NHCO－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－CONH－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－C（＝O）－O－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－O－C（＝O）－CH＝CH－R^1、式：－CH$_2$－CO－CH＝CH－R^1、式：－CH＝CH－C$_2$H$_4$－R^1、式：－CH＝CH－CH＝CH－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－CH（OH）－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－S－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－SO－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－SO$_2$－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－SO$_2$NH－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－NHSO$_2$－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－O－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－NH－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－NHCO－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－CONH－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－C（＝O）－O－CH$_2$－R^1、式：－CH＝CH－O－C（＝O）－CH$_2$－R^1又は式：－CH＝CH－CO－CH$_2$－R^1（式中、R^1は、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。）で示される

基等が挙げられる。

特に、式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1、Z^2、Z^3、及びR^1は前記と同意義である。）で示される基として、

1）Z^1及びZ^3が単結合である場合、

2）Z^1及びZ^3が単結合であり、Z^2が－ＣＯ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－又は低級アルキレン（特に－CH_2－、－（CH_2）$_2$－）である場合、

3）Z^1及びZ^3が単結合であり、Z^2が－ＣＯ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－SO_2－又は低級アルキレン（特に－CH_2－、－（CH_2）$_2$－）であり、R^1が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールの場合、

4）Z^1及びZ^3が単結合であり、Z^2が－SO_2－、－CH_2－又は－C_2H_4－であり、R^1が置換されていてもよいアリール（特にフェニルが好ましい。）の場合、

5）Z^1が単結合又はアルキレンであり、Z^3が単結合であり、Z^2が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン又は－Ｏ－であり、R^1が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルの場合、

6）Z^1が単結合又はアルキレンである場合、

7）Z^1が単結合である場合、

8）Z^2がアルキレン、－SO_2－又は－Ｏ－である場合、

9）Z^2がアルキレン又は－Ｏ－である場合、

１０）Z^2がアルキレン又は－Ｏ－である場合、

１１）Z^3が単結合又はアルキレンである場合、

１２）R^1が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、

１３）R^1が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル又は置換されていてもよいアリールである場合、

１４）Ｒ^{1}が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合、

１５）Ｒ^{1}が置換されていてもよいアリールである場合、

１６）Ｚ^{1}及びＺ^{3}が単結合であり、Ｚ^{2}がアルキレンであり、Ｒ^{1}が置換されていてもよいアリールである場合、

１７）Ｚ^{1}が単結合又はアルキレンであり、Ｚ^{3}が単結合であり、Ｚ^{2}が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、－Ｓ－又は－Ｏ－であり、Ｒ^{1}は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルである場合、

１８）Ｚ^{1}及びＺ^{3}がそれぞれ独立して単結合又はアルキレンであり；Ｚ^{2}が－Ｏ－であり；Ｒ^{1}が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、

１９）Ｒ^{1}がハロゲンで置換されていてもよいフェニルであり、Ｚ^{1}が単結合であり、Ｚ^{2}がアルキレン又は－Ｏ－であり、Ｚ^{3}が単結合又はアルキレンである場合、

２０）Ｒ^{1}が4-フルオロフェニルであり、Ｚ^{1}が単結合であり、Ｚ^{2}がアルキレン又は－Ｏ－であり、Ｚ^{3}が単結合又はアルキレンである場合、

２１）Ｚ^{1}が単結合であり、Ｚ^{2}がアルキレン又は－Ｏ－であり、Ｚ^{3}が単結合又はアルキレンであり、Ｒ^{1}が置換されていてもよいアリールである場合、

が好ましい。

式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}で示される基の好ましい具体例としては、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2,4-ジフルオロベンジル、2,6-ジフルオロベンジル、2,5-ジフルオロベンジル、3,4-ジフルオロベンジル、3,6-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-ブロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(2-フルオロフェニル)

エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,6-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2,5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-ブロモフェニル)エチル、2-(4-ビフェニリル)エチル、ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,6-ジフルオロベンゼンスルホニル、2,5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3,4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-ブロモベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2,4-ジフルオロフェニルチオ、2,6-ジフルオロフェニルチオ、2,5-ジフルオロフェニルチオ、3,4-ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、3-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-ヒドロキシフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオ、4-ブロモフェニルチオ、4-ビフェニリルチオ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、2,4-ジフルオロフェノキシ、2,6-ジフルオロフェノキシ、2,5-ジフルオロフェノキシ、3,4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-ブロモフェノキシ、4-フェニルフェノキシ、ベンゾイル、2-フル

オロベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2,4-ジフルオロベンゾイル、2,6-ジフルオロベンゾイル、2,5-ジフルオロベンゾイル、3,4-ジフルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフェン-3-イル)メチル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル、(2-フルオロピリジン-5-イル)メチル、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル、ベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、2-(4-フルオロフェニル)エチルオキシ、3-フェニルプロピル、3-(4-フルオロフェニル)プロピル等が挙げられる。

また、式（I）で示される化合物は、R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、C環又はR^Bが、上記式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3及びR^1は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で、置換基群Aから選択される置換基で置換されていてもよい。すなわち、置換可能な任意の位置で、1以上の上記置換基、好ましくは、1～5個の上記置換基により置換されていてもよい。

置換基群Aから選択される置換基としては、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、オキソ、チオキソ、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、

置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルが挙げられる。

特に、水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、オキソ、チオキソ、シアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリー

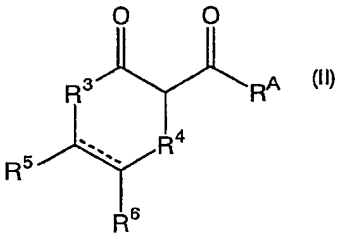
ルチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルが好ましく、さらには、水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシまたは置換されていてもよいアラルキルオキシが好ましい。

R^C及びR^Dが形成する環上又はR^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環上に置換する置換基としては、水素、ハロゲン、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキル又はヒドロキシが好ましく、特に、水素、アルキル、アルコキシ、アラルキルオキシ又はハロゲンが好ましい。

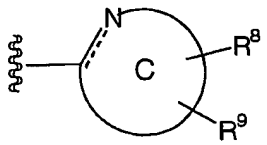
C環上又はR^B上に置換する置換基としては、水素、ハロゲン、アルキル、アラルキル、シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、置換されていてもよいアミノ、ヒドロキシアルキル、アルケニル、アルコキシカルボニルアルキル、ヘテロアリールアルキル又はヒドロキシが好ましく、特に、水素、アルキル又はハロゲンが好ましい。

式（I）で示される化合物のうち、特に以下の化合物が好ましい。

＜1＞ 式（II）：



（式中、R^3およびR^4はそれぞれ独立して単結合、－CHR^7－、－CHR^7－CH_2－、－CH_2－CHR^7－、－NR^7－、－S－または－O－であり；破線は結合の存在又は非存在を表わし；R^Aは式：

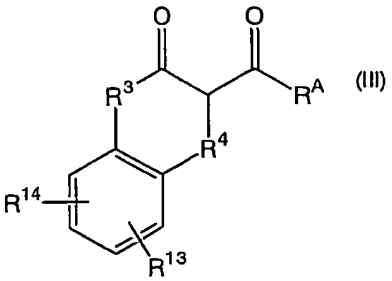


（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基、式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}で示される基または式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}で示される基であり；

Ｒ^{5}～Ｒ^{12}はそれぞれ独立して置換基群Ａから選択される置換基または式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は前記と同意義）で示される基であり；またはＲ^{5}およびＲ^{6}は一緒になって隣接する炭素原子と共に置換されていてもよいベンゼン環を形成していてもよく；

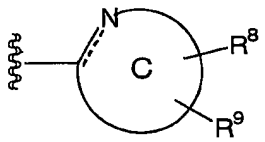
Ｒ^{5}～Ｒ^{12}またはＲ^{5}およびＲ^{6}が形成するベンゼン環上の置換基の少なくとも一つが式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は前記と同意義）で示される基である；但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く）で示される化合物、

＜２＞　式（III）：



(III)

（式中、R^3およびR^4はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^7－、－ＣＨＲ^7－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^7－、－ＮＲ^7－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；R^Aは式：

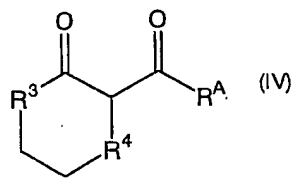


（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基、式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}で示される基または式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}で示される基であり；

R^7～R^{14}はそれぞれ独立して置換基群Ａから選択される置換基または式：－Ｚ^1－Ｚ^2－Ｚ^3－Ｒ^1（式中、Ｚ^1、Ｚ^2、Ｚ^3およびＲ^1は前記と同意義）で示される基であり；

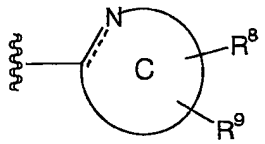
R^7～R^{14}の少なくとも一つが式：－Ｚ^1－Ｚ^2－Ｚ^3－Ｒ^1（式中、Ｚ^1、Ｚ^2、Ｚ^3およびＲ^1は前記と同意義）で示される基である）で示される化合物、

＜３＞　式（IV）：



(IV)

（式中、R^3およびR^4はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^7－、－ＣＨＲ^7－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^7－、－ＮＲ^7－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；R^Aは式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；

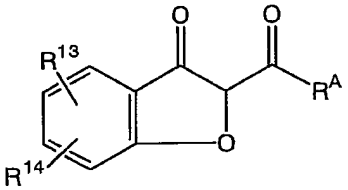
Ｒ^{7}およびＲ^{9}はそれぞれ独立して置換基群Ａから選択される置換基であり；

Ｒ^{8}が式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は前記と同意義）で示される基である）で示される化合物、

が好ましい。

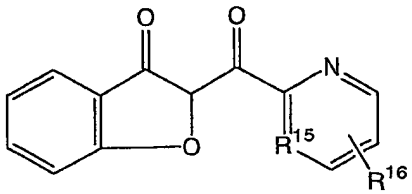
さらには、

＜４＞　式：



（式中、Ｒ^{13}は式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}が単結合であり；Ｚ^{2}がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Ｚ^{3}が単結合またはアルキレンであり；Ｒ^{1}がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、Ｒ^{14}は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；Ｒ^{A}は、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ピリジン－２－イル、ピリミジン－２－イル又は１，２，４－トリアゾール－３－イルである）で示される化合物、

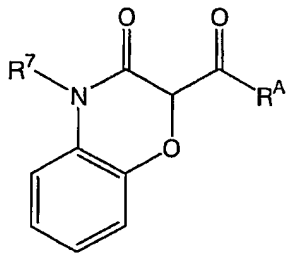
＜５＞　式：



（式中、Ｒ^{16}は式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}が単結合であり；Ｚ^{2}が－Ｏ－であり；Ｚ^{3}が単結合であり；Ｒ^{1}がアリールである）で示される基であ

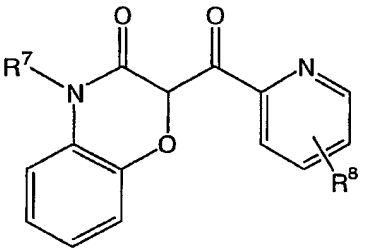
り、R^{15}は＝ＣＨ－又は＝Ｎ－である）で示される化合物、

＜６＞　式：



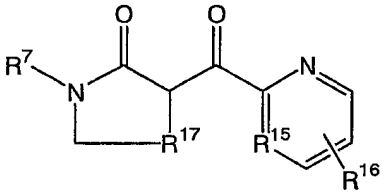
（式中、R^7は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1及びZ^3は単結合であり；Z^2はアルキレンであり；R^1がアリールである）で示される基であり；R^Aは、カルボキシ、アルコキシカルボニル又はピリジン－２－イルである）で示される化合物、

＜７＞　式：



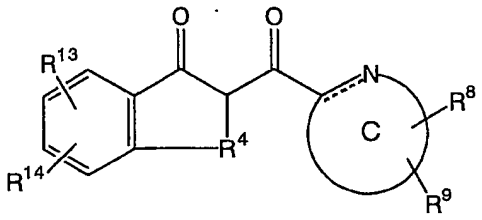
（式中、R^7は水素又はアルキルであり；R^8は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1は単結合であり；Z^2は－Ｏ－であり；Z^3は単結合またはアルキレンであり；R^1がアリールである）で示される基である）で示される化合物、

＜８＞　式：



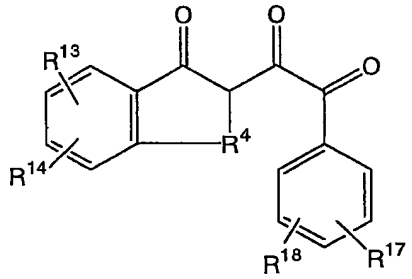
（式中、R^7は水素又はアルキルであり；R^{16}は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1が単結合であり、Z^2が－Ｏ－であり、Z^3が単結合であり、R^1がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり；R^{15}は＝ＣＨ－又は＝Ｎ－であり；R^{17}は$-CH_2-$又は$-(CH_2)_3-$である）で示される化合物、

＜９＞　式：



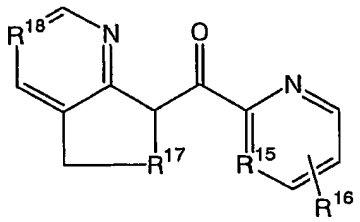
（式中、R^4は－Ｏ－、－CH_2－又は－CH_2－CH_2－であり；R^8及びR^{13}のいずれかは式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1が置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、他方は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；R^9及びR^{14}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；Ｃ環は上記＜１＞と同意義である。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、

＜１０＞　式：



（式中、R^4は－Ｏ－、－CH_2－又は－CH_2－CH_2－であり；R^{13}及びR^{17}のいずれかは式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1が置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、他方は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；R^{14}及びR^{18}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシである）で示される化合物、

＜１１＞　式：



（式中、R^{16}は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1が単結合であり、Z^2がアルキレン又は－Ｏ－であり、Z^3が単結合であり、R^1がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり；R^{15}及びR^{18}はそれぞれ独立して＝ＣＨ－又は＝Ｎ－であり；R^{17}は$-CH_2-$又は－Ｏ－である）で示される化合物、

が好ましい。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒になって同一の意義を有する。

「アルキレン」は、炭素数１～６個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数１～４個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に１個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数２～６個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数２～３個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数１～１０個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デ

シル等が挙げられる。好ましくは、炭素数１～６個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に１個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数２～８個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリール」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に１～４個含んでいてもよい５～８員の芳香環が、１～４個の５～８員の芳香族炭素環もしくは他の５～８員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリール」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1，2，4-トリアゾール-1-イル、1，2，

4-トリアゾリール-3-イル、1，2，4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、5-イソチアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1，3，4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル）、ベンズイミダゾリル（例えば、1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル、4-ベンゾイミダゾリル、5-ベンゾイミダゾリル）、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル（例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル）、キナゾリル（例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル）、キノリル（例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル）、フタラジニル（例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル）、イソキノリル（例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル）、プリル、プテリジニル（例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル）、カルバゾリル、フェナントリジニル、アク

リジニル（例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル）、イソインドリル、ファナジニル（例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル）又はフェノチアジニル（例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル）等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数３～１０の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数３～６のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数３～１０の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル（例えば、1-シクロプロペニル）、シクロブテニル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも１以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニ

ル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、n-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、n-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、n-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、n-ブトキシエチル、イソブトキシエチル、tert-ブトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、n-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、tert-ペンチルスルホニル、n-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、n-ヘプチルスルホニル、n-オクチルスルホニル、ｎ－ノニルスルホニル、ｎ－デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、アルキル（例えば、メチル、エチル、ジメチル等）、アルコキシアルキル（例えば、エトキシメチル、エトキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、トルオイル等）、アラルキル（例えば、ベンジル、トリチル等）、ヒドロキシ等が挙げられる。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数１～６のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec-ブチルチオメチル、tert-ブチルチオメチル、n-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、tert-ペンチルチオメチル、n-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、n-ヘプチルチオメチル、n-オクチルチオメチル、n-ノニルチオメチル、n-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、n-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、n-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、sec-ブチルチオエチル、tert-ブチルチオエチル、n-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、tert-ペンチルチオエチル、n-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、n-ヘプチルチオエチル、n-オクチルチオエチル、n-ノニルチオエチル、n-デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数１～６のアルキルチオが置換した

炭素数１～２のアルキルである。

「ハロアルキル」は、１以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数１～３のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1,1-ジクロロエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロロメトキシエチル、1,1-ジクロロエトキシエチル、2,2,2-トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「アラルキル」は、１～３個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）等が挙げられる。

「ヘテロアリールアルキル」は、１～３個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が１～４のヘテロアリールアルキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が１又は２のヘテロアリ

ールアルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノリルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フタラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

なお、「アリールオキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「アリールチオ」、「ヘテロアリールチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアリールアルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアリールアルキルチオ」、「アリールオキシアルキル」、「ヘテロアリールオキシアルキル」、「アリールチオアルキル」、「ヘテロアリールチオアルキル」、「アリールスルホニル」、「ヘテロアリール

スルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアリールアルキルスルホニル」中の「アリール」、「アラルキル」、「ヘテロアリール」、「ヘテロアリールアルキル」及び「アルキル」は上記と同意義である。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニル」が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる１～４個の置換基群Ａから選択される置換基で任意の位置が置換されていてもよい。なお、これらの置換基は、インテグラーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に選択することができる。

置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、

シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が挙げられる。

R^1における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミ

ノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

Z^1、Z^2及びZ^3の「置換されていてもよいアルキレン」及び「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイ

ド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

置換基群Aから選択される置換基が「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF_3、CH_2CF_3、CH_2CCl_3等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、ニトロ、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アジド、アリ

ール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。例えば、式（I）で示される化合物のケトエノール互変異性体は、本発明化合物である。

プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えば Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 に記載されている。

HIV は無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、HIV により引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するにおいては、脳指向性プロドラッグが好ましい。これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもとになる

酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N,N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、$-O(=O)-CH_3$、$-OC(=O)-C_2H_5$、$-OC(=O)-(tert-Bu)$、$-OC(=O)-C_{15}H_{31}$、$-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$、$-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$、$-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$、$-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$等が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、$-NHC(=O)-(CH_2)_{20}CH_3$、$-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$等が挙げられる。

例えば、本発明化合物において、R^Aが式：$-C(=O)-OH$で示される基である場合、YまたはZが$-OH$、$-SH$又は$-NH_2$である場合等、これらの基を化学修飾することによって、プロドラッグ化を達成することができる。化学修飾を行った化合物が、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明化合物に変換されるか否かを試験すればよい。従って、加溶媒分解により又は生理学的条件下において、本発明化合物に変換される化合物は、本発明のプロドラッグであり、本発明に包含される。例えば、リン酸バッファー（pH7．4）－エタノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される化合物等は、本発明化合物のプロドラッグである。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリエチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第４級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

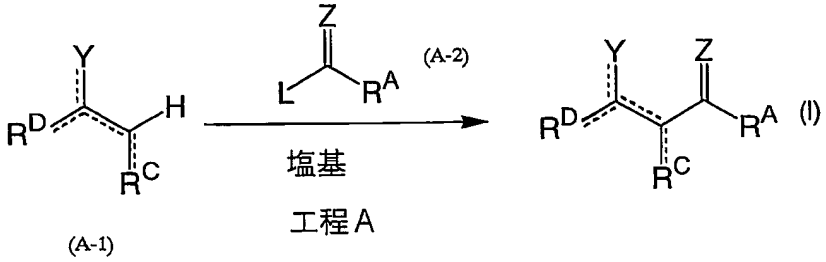
また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物は以下のように製造することができる。



(A-1)

（式中、R^A、R^C、R^D、Y及びZは前記と同意義であり；Lはアルコキシ等の脱離基である）

工程A

式（A-1）で示される化合物に、式(A-2)で示される化合物を塩基の存在下反応させて、式（I）で示される化合物を製造する工程である。

式(A-1)で示される化合物としては、例えば、3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン類（5-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4,6-ジベンジルオキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、4-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾフラン等）、ベンゾオキサジン類（4-ベンジル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、4-(2-フェニルエチル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、4-(3-フェニルプロピル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン、4-メチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン等）、ピロリジン-2-オン類（1-メチルピロリジン-2-オン等）、アゼパン-2-オン類（1-メチルアゼパン-2-オン等）が挙げられる。

式(A-2)で示される化合物としては、例えば、シュウ酸エステル（シュウ酸ジメチル、シュウ酸ジエチル等）、環を構成する窒素原子の隣接位がアルコキシカルボニルで置換された含窒素芳香族複素環（2-メトキシカルボニルピリジン、3-メトキシカルボニル-1,2,4-トリアゾール、2-メトキシカルボニルピリミジン、5-フェノキシ-2-メトキシカルボニルピリジン、5-フェノキシ-2-メトキシカルボニルピ

リミジン、5-ベンジルオキシ-2-メトキシカルボニルピリジン、5-(4-フルオロフェノキシ)-2-メトキシカルボニルピリジン等）等が挙げられる。

塩基としては、金属アルコラート（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等）、リチウムビストリメチルシリルアミド、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム等が挙げられる。

反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

上記の工程により本発明化合物を製造することができる。また、例えば、各種ヘテロ環化合物に関する一般的な有機合成について記載されている以下の本、(1) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry、(2) Alan R.Katriszly et al., Comprehensive Heterocyclic Chemistry II、(3) RODD'S CHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS VOLUME IV HETEROCYCLIC COMPOUNDS 等を参考に、本発明化合物を合成することができる。

式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3及びR^1は前記と同意義）で示される基の導入については、上記の工程の前に行ってもよく、上記の工程の後に行ってもよい。式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$で示される基の導入については、WO00/39086 に記載の方法に準じて行うことができる。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖するウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス（例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV 等）に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗 HIV 薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗 HIV 薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化

合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせて併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておくと、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は担体で希釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、

エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、１０％までの活性化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を２ｍｇ／ｍｌの濃度になるよう、４％デキストロース／０．５％クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ１又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および／又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約１～約９９重量％の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

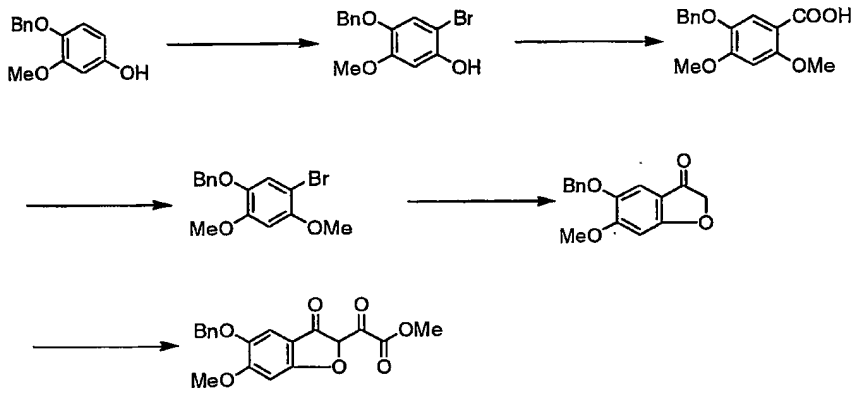
液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人１日あたり約０．０５ｍｇ～３０００ｍｇ、好ましくは、約０．１ｍｇ～１０００ｍｇを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人１日あたり約０．０１ｍｇ～１０００ｍｇ、好ましくは、約０．０５ｍｇ～５００ｍｇを投与する。

実施例

以下に、合成した化合物の製造法および物性データを記載する。反応は通常、窒素気流下でおこない、また反応溶媒はモレキュラーシーブス等で乾燥したものを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等でおこなった。

実施例１



１）　文献(Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, p3024)既知化合物である4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェノール (6.91 g, 30 mmol) の塩化メチレン 130 ml 容液に、N-ブロモスクシイミド (5.34 g, 30 mmol) を数回に分けて、氷冷下加えた。滴下終了後、同温にて 20 分間撹拌した後、0.5Nチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水，飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をn-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、4-ベンジルオキシ-2-ブロモ-5-メトキシフェノール(6.63 g, 収率 :72 %)を得た。

NMR($CDCl_3$)δ:3.84(3H, s), 5.04(2H, s), 5.20(1H, brs), 6.63(1H, s), 6.96(1H, s), 7.3-7.4(5H, m).

2) 窒素気流下、上記化合物 (6.60 g, 21.3 mmol) のジメチルホルムアミド 100 ml 容液に、炭酸カリウム(4.14 g, 30 mmol) と、硫酸ジメチル(2.46 ml, 26 mmol) を室温で加えた。一晩撹拌した後、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した後、メタノールで結晶化させ、1-ベンジルオキシ-5-ブロモ-2,4-メトキシベンゼン(5.43 g, 収率 :79 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ:3.86 and 3.88(each 3H, s), 5.05(2H, s), 6.56(1H, s), 7.09(1H, s), 7.3-7.5(5H, m).

3) 窒素気流下、上記化合物 (5.40 g, 16.7 mmol) のテトラヒドロフラン 60 ml 容液に、n-ブチルリチウム(1.56M)(11.5 ml, 18 mmol)をドライアイスアセトン氷冷下で加えた。20 分撹拌した後、ドライアイスを加えた。15 分撹拌後、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を n-ヘキサン-酢酸エチルで結晶化させ、5-ベンジルオキシ-2,4-メトキシ安息香酸(4.20 g, 収率 :87 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ:3.95 and 4.05(each 3H, s), 5.12(2H, s), 6.56(1H, s), 7.71(1H, s), 7.3-7.5(5H, m), 10.68(1H, brs).

4) 窒素気流下、上記化合物 (1.15 g, 4.0 mmol)を文献(J. Med. Chem. 1990, 33, p909)記載の方法に準じてジアゾメタンと反応させ、メタノールで結晶化させ、5-ベンジルオキシ-6-メトキシベンゾフラン-3-オン(702 mg, 収率 :65 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ:3.96(3H, s), 4.59(2H, s), 5.10(2H, s), 6.60(1H, s), 7.06(1H, s), 7.3-7.5(5H, m).

5) 窒素気流下、上記化合物 (270mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液にシュウ酸ジメチル(130 mg, 1.1 mmol) を加えた。氷冷下、ナトリウムメトキサイド(1.1 ml, 1.1 mmol) の 1M 溶液を滴下し、30 分間撹拌後、2N 塩酸溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥

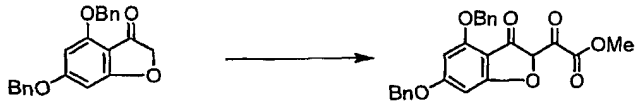
した。溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテル-メタノールで結晶化させ、(5-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸-メチルエステル(257mg, 収率 :72 %)を得た。融点 :169-170 ℃ 元素分析 : $C_{19}H_{16}O_7$ として計算値 (%): C, 64.04; H, 4.53. 分析値 (%): C, 63.93; H, 4.45. NMR(d_6-DMSO)δ :3.86 and 3.89(each 3H, s), 5.10(2H, s), 7.27(1H, s), 7.46(1H, s), 7.3-7.5(5H, m).

実施例 2



氷冷下、上記化合物(178 mg, 0.5 mmol)のテトラヒドロフラン 8ml 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液(0.5 ml, 1.0 mmol) を滴下した。2時間撹拌後、2N 塩酸溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水洗、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルークロロホルムで結晶化させ、(5-ベンジルオキシ-6-メトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸 (126 mg, 収率 :74 %)を得た。融点 : 213-216 ℃ 元素分析 : $C_{18}H_{13}O_7Na$ として計算値 (%): C, 59.35; H, 3.60. 分析値 (%): C, 60.02; H, 3.79. NMR(d_6-DMSO)δ :3.88(3H, s), 5.13(2H, s), 7.21(1H, s), 7.32(1H, s), 7.3-7.5(5H, m).

実施例 3



文献(J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, p746)既知化合物である 4,6-ビスベンジルオキシ-ベンゾフラン-3-オンから実施例1の(5)に準じて、(4,6-ビスベンジルオキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸-メチルエステル 1水和物(収率 :72 %)を得た。 融点 : 147-149 ℃ 元素分析 : $C_{25}H_{20}O_7$ $1H_2O$ として計算値 (%): C, 66.66; H, 4.92. 分析値 (%): C, 66.85; H, 4.75. NMR(d_6-DMSO)

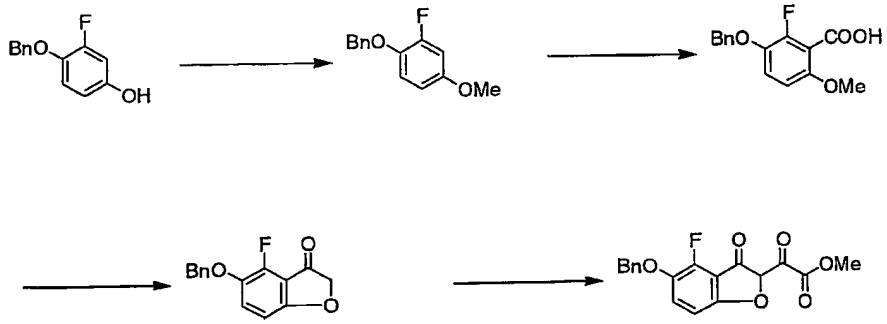
δ :3.87(3H, s), 5.18 and 5.28(each 2H, s), 6.55(1H, d, J=1.8Hz), 6.80(1H, brs), 7.3-7.6(10H, m).

実施例 4



実施例 2 に準じて、(4,6-ビスベンジルオキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸 (収率 :76 %)を得た。融点 : 226-229 ℃ 元素分析 : $C_{14}H_{10}O_7$ 0.2H_2O として計算値 (%): C, 68.31; H, 4.39. 分析値 (%): C, 68.23; H, 4.36. NMR(d_6-DMSO) δ :5.21 and 5.28(each 2H, s), 6.56(1H, d, J=1.8Hz), 6.81(1H, d, J=1.8Hz), 7.3-7.6(10H, m).

実施例 5



1) 窒素気流下、文献(J. Med. Chem. 1983, 26, p1570)既知化合物である 4-ベンジルオキシ-3-フルオロフェノール (4.36 g, 20.0 mmol) のジメチルホルムアミド 40 ml 容液に、炭酸カリウム(4.14 g, 30 mmol) と、硫酸ジメチル(2.27 ml, 24 mmol)を室温で加えた。一晩撹拌した後、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、1-ベンジルオキシ-2-フルオロ-4-メトキシベンゼン (4.50 g, 収率 :97 %)を得た。NMR($CDCl_3$) δ :3.74(3H, s), 5.07(2H, s), 6.55(1H, ddd, J=1.5, 1.5, 9.0Hz), 6.69(1H, dd,

J=3.1, 9.8Hz), 6.91(1H, dd, J=9.4, 9.4Hz), 7.3-7.5(5H, m).

2） 窒素気流下、上記化合物 (4.45 g, 19.2 mmol) を文献(Synlett 1991, p731)記載の方法に準じて、二酸化炭素と反応させ、3-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-メトキシ安息香酸(4.56 g, 収率 :86 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ:3.81(3H, s), 5.08(2H, s), 6.57(1H, dd, J=1.7, 9.0Hz), 6.97(1H, dd, J=9.2, 9.2Hz), 7.25-7.45(5H, m).

3） 実施例1の(4)に準じて、5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-ベンゾフラン-3-オン(収率 :57 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ:4.63 and 5.19(2H, s), 6.79(1H, dd, J=1.2, 8.8Hz), 7.30(1H, dd, J=8.5, 8.5Hz), 7.25-7.45(5H, m).

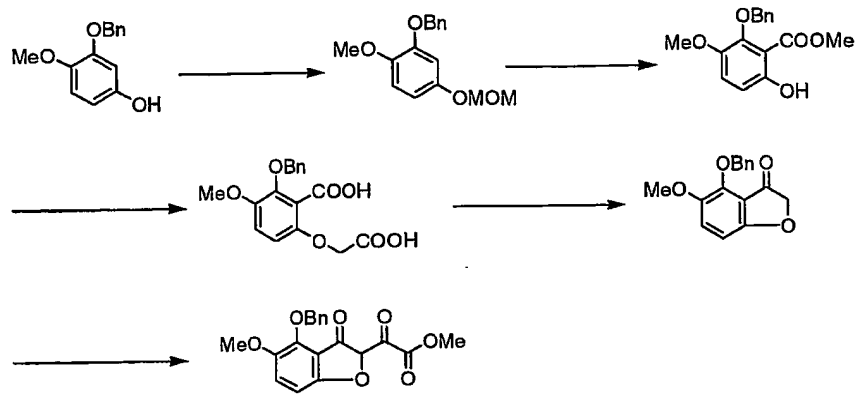
4） 実施例1の(5)に準じて、(5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸 メチルエステル(収率 :60 %)を得た。融点 :186-189 ℃ 元素分析 :$C_{18}H_{13}FO_6$として計算値 (%): C, 62.79; H, 3.81; F, 5.52. 分析値 (%): C, 62.65; H, 3.71; F, 5.31. NMR(d_6-DMSO)δ:3.90(3H, s), 5.22(2H, s), 7.3-7.5(6H, m), 7.60(1H, dd, J=8.2, 9.1Hz).

実施例6



実施例2に準じて、(5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸 (収率 :45 %)を得た。融点 : 199-200 ℃ 元素分析 : $C_{17}H_{11}FO_6$ として計算値 (%): C, 61.82; H, 3.36; F, 5.75. 分析値 (%): C, 61.53; H, 3.21; F, 5.69. NMR(d_6-DMSO)δ:5.21(2H, s), 7.3-7.6(7H, m).

実施例7



1） 窒素気流下、文献(J. Chem. Soc. 1960, p1491)既知化合物である 3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェノール (10.00 g, 43.4 mmol) のテトラヒドロフラン 100 ml 容液に、60%水素化ナトリウム(2.08 g, 52 mmol) と、クロロメチルメチルエーテル(3.95 ml, 52 mmol)を氷冷下で加えた。1 時間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2-ベンジルオキシ-1-メトキシ-4-メトキシメトキシベンゼン (10.02 g, 収率 :84 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ :3.44 and 3.84(each 3H, s), 5.06 and 5.13(each 2H, s), 6.60(1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 6.67(1H, d, J=2.7Hz), 6.80(1H, d, J=8.5Hz), 7.25-7.5(5H, m).

2） 窒素気流下、上記化合物 (5.50 g, 20.0 mmol) のテトラヒドロフラン 60 ml 容液に、n-ブチルリチウム(1.59 M)(13.0 ml, 20.0 mmol)をドライアイスアセトン氷冷下で加えた。1 時間撹拌した後、クロロ炭酸メチルを加えた。1 時間撹拌後、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、テトラヒドロフラン-メタノール(1:1, 80 ml)に溶解させ、5N 塩酸 8 ml を加え、50℃で加熱した。3 時間後、溶媒を濃縮し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2-ベンジルオキシ-6-ヒドロキシ-3-メトキシ安息香酸 メチルエステル(4.35 g, 収率 :75 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ :3.84 and 3.85(each 3H, s),

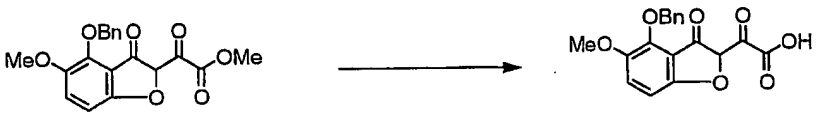
5.03(2H, s), 6.74(1H, d, J=9.2Hz), 7.13(1H, d, J=8.9Hz), 7.3-7.5(5H, m).

3) 窒素気流下、上記化合物(4.32 g, 15.0 mmol)のジメチルホルムアミド 40 ml 容液に、炭酸カリウム(3.04 g, 22 mmol)と、ブロモ酢酸メチル(1.70 ml, 18 mmol)を室温で加えた。2時間攪拌した後、2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、テトラヒドロフラン-メタノール(1:2, 45 ml)に溶解させ、4N水酸化ナトリウム 15 ml を加え、加熱還流した。2時間後、溶媒を濃縮し、2N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、2-ベンジルオキシ-6-カルボキシメトキシ-3-メトキシ安息香酸 (4.34 g, 収率 :87 %)を得た。NMR(d_6-DMSO)δ :3.81(3H, s), 4.63 and 4.98(each 2H, s), 6.67(1H, d, J=9.2Hz), 7.04(1H, d, J=9.2Hz), 7.3-7.5(5H, m), 13.03(2H, brs).

4) 上記化合物 (4.00 g, 12.0 mmol) を文献(Synth. Commun. 1995, 25, p915)記載の方法に準じて、環化反応に付し、4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-ベンゾフラン-3-オン (1.47 g, 収率 :45 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ :3.81(3H, s), 4.60 and 5.39(each 2H, s), 6.72(1H, d, J=8.9Hz), 7.21(1H, d, J=8.9Hz), 7.25-7.55(5H, m).

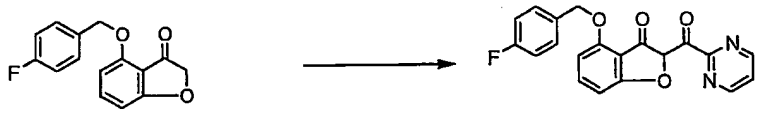
5) 実施例1の(5)に準じて、(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸 メチルエステル(収率 :73 %)を得た。融点 : 121-124 ℃ 元素分析 : $C_{18}H_{16}O_7$ として計算値 (%): C, 64.04; H, 4.53. 分析値 (%): C, 63.93; H, 4.46. NMR(d_6-DMSO)δ :3.83 and 3.91(each 3H, s), 5.23(2H, s), 7.25(1H, d, J=9.2Hz), 7.42(1H, d, J=9.2Hz), 7.3-7.55(5H, m).

実施例 8



実施例２に準じて、(4-ベンジルオキシ-5-メトキシ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)-オキソ-酢酸（収率 :84 %)を得た。融点 : 169-172 ℃ NMR(d_6-DMSO)δ :3.81(3H, s), 5.23(2H, s), 7.21(1H, d, J=9.2Hz), 7.25-7.45(4H, m), 7.5-7.6(2H, m).

実施例９



窒素気流下、上記化合物（207mg, 0.8 mmol）のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に 1M リチウムビストリメチルシリルアミド(1.0 ml, 1.0 mmol) をドライアイス-アセトン氷冷下で加えた。30 分後、2-メトキシカルボニルピリミジン(138 mg, 1.0 mmol) を加えた。1 時間撹拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチル-メタノールで結晶化させ、 4-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン(147mg, 収率 :51 %)を得た。融点 : 263-267 ℃ 元素分析 : $C_{20}H_{13}FN_2O_4$ として計算値 (%): C, 65.93; H, 3.60; N, 7.69; F, 5.21. 分析値 (%): C, 65.55; H, 3.43; N, 7.76; F, 5.10. NMR(d_6-DMSO)δ : 5.29(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.9Hz), 7.15(1H, d, J=8.9Hz), 7.26(2H, t, J=8.9Hz), 7.52(1H, t, J=8.4Hz), 7.60(2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 7.94(1H, t, J=5.1Hz), 9.26(2H, d, J=5.2Hz).

実施例１０



実施例９に準じて、4-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-(ピリジン-2-カルボニ

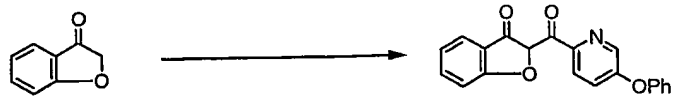
ル)-ベンゾフラン-3-オン(収率 :57 %)を得た。融点 : 215-219 ℃ 元素分析 : $C_{21}H_{14}FNO_4$ として計算値 (%): C, 69.42; H, 3.88; N, 3.86; F, 5.23. 分析値 (%): C, 69.29; H, 3.78; N, 3.82; F, 5.28. NMR(d_6-DMSO)δ : 5.29(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.0Hz), 7.15(1H, d, J=8.3Hz), 7.27(2H, t, J=8.9Hz), 7.51(1H, t, J=8.2Hz), 7.61(2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 7.96(1H, dd, J=4.6, 4.6Hz), 8.36(2H, d, J=3.6Hz), 8.95(1H, ddd, J=1.1, 1.1, 5.0Hz).

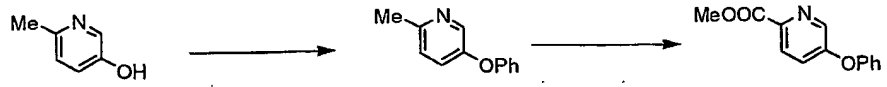
実施例 1 1



実施例 9 に準じて、4-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン(収率 :27 %)を得た。融点 : 289-291 ℃ 元素分析 : $C_{18}H_{12}FN_3O_4$ として計算値 (%): C, 61.19; H, 3.42; N, 11.89; F, 5.38. 分析値 (%): C, 60.91; H, 3.28; N, 11.79; F, 5.23. NMR(d_6-DMSO)δ : 5.29(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.1Hz), 7.17(1H, d, J=8.3Hz), 7.28(2H, t, J=8.9Hz), 7.55(1H, t, J=8.4Hz), 7.61(2H, dd, J=5.8, 8.4Hz), 8.86(1H, brs), 15.83(1H, brd).

実施例 1 2





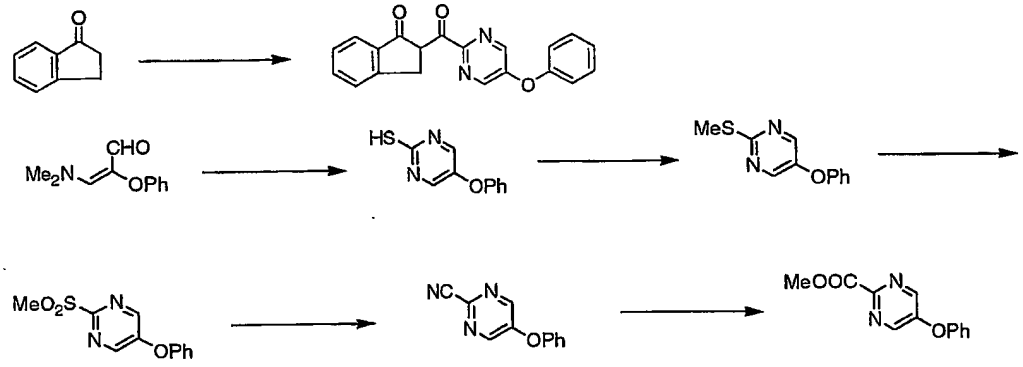
実施例 9 に準じて、2-(5-フェノキシピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン(収率 :10 %)を得た。融点 : 165-167 ℃ 元素分析 : $C_{20}H_{13}NO_4$ $0.1H_2O$ として計算値 (%): C, 72.11; H, 3.99; N, 4.20. 分析値 (%): C, 71.80; H, 3.88; N, 4.25. NMR(d_6-DMSO)δ : 7.25-7.4(4H, m), 7.54(2H, m), 7.62(2H, d, J=3.7Hz),

7.80(2H, dd, J=2.9, 8.0Hz), 7.85(1H, d, J=7.6Hz), 8.36(1H, d, J=8.9Hz), 8.79(1H, d, J=2.7Hz).

文献(特開昭 54-125681)記載の方法に準じて、5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン(6.00 g, 55.0 mmol) を銅(635 mg, 10.0 mmol)存在下、ヨードベンゼン(5.60 ml, 50.0 mmol)を反応させ、2-メチル-5-フェノキシピリジン(5.90 g, 収率 :64 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ: 2.55(3H, s), 6.99(2H, m), 7.18(1H, m), 7.22(1H, dd, J=2.7, 8.5Hz), 7.34(2H, m), 8.30(1H, d, J=2.7Hz).

上記化合物(5.82 g, 31.4 mmol) を二酸化セレン(10.5 g, 94.2 mmol)を反応させた後、ジアゾメタンで処理し、5-フェノキシピリジン-2-カルボン酸 メチルエステル(1.43 g, 収率 :20 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ: 4.00(3H, s), 7.09(2H, m), 7.2-7.3(2H, m), 7.43(2H, m), 8.09(1H, dd, J=0.6, 8.8Hz), 8.50(1H, dd, J=0.6, 2.7Hz).

実施例 1 3



実施例 9 に準じて、2-(5-フェノキシピリミジン-2-カルボニル)-インダン-1-オン(収率 :41 %)を得た。融点 : 162-165 ℃ NMR($CDCl_3$)δ: 4.18(s, 2H), 7.14(2H, d, J=7.5Hz), 7.25-7.35(1H, m), 7.38-7.52(3H, m), 7.53-7.65(2H, m), 7.91(1H, d, J=8.1Hz), 8.64(2H, s), 14.54(1H, brd).

1) 窒素気流下、文献(J. Med. Chem. 1980, 23, p1026)既知化合物である 3-ジメチルアミノ-2-フェノキシプロパナール(11.5 g, 60.1 mmol) のメタノール 100 ml 容液に、チオ尿素(5.48 g, 72 mmol)と、ナトリウムメトキシド(50.4 g,

90.0 mmol)を氷冷下で加えた後、加熱還流した。一晩後、水を加えた後、酢酸で酸性にすると結晶が析出した。析出した結晶を濾取し、5-フェノキシピリミジン-2-チオール(8.64 g, 収率 :70 %)を得た。NMR(d_6-DMSO)δ: 7.0-7.2(3H, m), 7.35-7.45(2H, m), 8.29(2H, brs).

2) 窒素気流下、上記化合物(8.60 g, 42.1 mmol) のジメチルホルムアミド 80 ml 容液に、炭酸カリウム(11.0 g, 80 mmol) と、硫酸ジメチル(4.73 ml, 50 mmol) を氷冷下で加えた。30 分撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで 2 回抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2-メチルスルファニル-5-フェノキシピリミジン(8.42 g, 収率 :92 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ: 2.57(3H, s), 7.00(2H, m), 7.17(1H, tt, J=1.2, 7.3Hz), 7.37(2H, m), 8.34(2H, s).

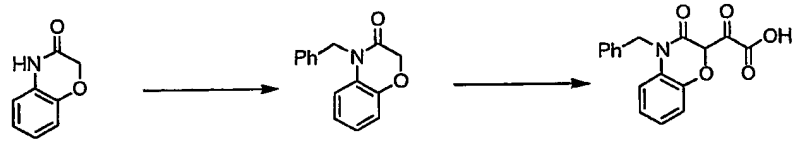
3) 上記化合物(8.13 g, 37.2 mmol) の塩化メチレン 150 ml 容液に、70% m-クロロ過安息香酸(18.2 g, 74 mmol) の塩化メチレン 50 ml 容液を氷冷下で加えた。2 時間撹拌した後、析出した結晶を濾別し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、2-メタンスルホニル-5-フェノキシピリミジン(9.55 g, 収率 : 定量的)を得た。NMR($CDCl_3$)δ: 3.34(3H, s), 7.13(2H, m), 7.33(1H, tt, J=1.4, 7.3Hz), 7.49(2H, m), 8.55(2H, s).

4) 窒素気流下、上記化合物(9.55 g, 37.2 mmol) のジメチルホルムアミド 100 ml 容液に、シアン化カリウム(2.67 g, 41 mmol)を室温で加え、50℃で加熱した。6 時間後、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した後、ヘキサンで結晶化させ、5-フェノキシピリミジン-2-カルボニトリル(6.53 g, 収率 :89 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ: 7.13(2H, m), 7.34(1H, tt, J=1.3, 7.3Hz), 7.79(2H, m), 8.48(2H, s).

5) 窒素気流下、上記化合物(6.20 g, 31.4 mmol) のメタノール 40 ml 容液

に、1Mナトリウムメトキシド(34 ml, 34 mmol)を氷冷下で加え、室温で撹拌した。1時間後、2N塩酸(40 ml, 80 mmol)を氷冷下で加え、室温で撹拌した。30分後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで4回抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付した後、ヘキサン-酢酸エチルで結晶化させ、5-フェノキシピリミジン-2-カルボン酸　メチルエステル(6.72 g, 収率 :93 %)を得た。NMR($CDCl_3$) δ : 4.06(3H, s), 7.11(2H, m), 7.30(1H, tt, J=1.2, 7.3Hz),7.47(2H, m), 8.58(2H, s).

実施例14

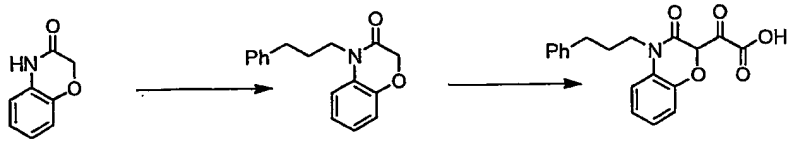


1)　2H-1,4-ベンゾキサジン-3(4H)-オン(1.49 g, 10.0 mmol)を文献(Synth. Commun. 1998, 28, p1143)記載の方法に準じて、ベンジルブロミド(1.19 ml, 10.0 mmol)と反応させ、4-ベンジル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン(2.00 g, 収率 :84 %)を得た。NMR($CDCl_3$) δ : 4.73 and 5.16(each 2H, s), 6.85-7.05(4H, m), 7.2-7.35(5H, s).

2)　窒素気流下、上記化合物(239 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム(80 mg, 2.0 mmol)と、シュウ酸ジメチル(142 mg, 1.2 mmol)を室温で加え、加熱還流した。1時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、メタノール-テトラヒドロフラン(1:1, 6 ml)に溶解させ、4N水酸化リチウム 0.5 ml を氷冷下で加えた。30分後、2N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、(4-ベンジル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-2-イル)-オキ

ソ酢酸(46 mg, 収率 :15 %)を得た。融点 :173-178 ℃ NMR(d_6-DMSO)δ : 5.17 and 5.28(each 2H, s), 6.95-7.5(9H, s), 10.89(1H, s).

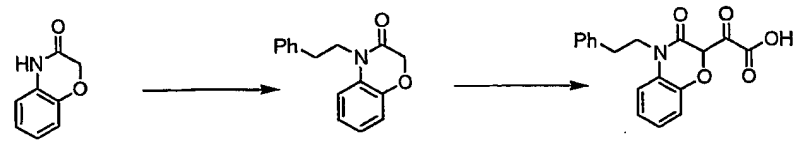
実施例１５



１） 実施例１４の(1)に準じて、4-(3-フェニルプロピル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン(収率 :97 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ : 2.01(2H, m), 2.72(2H, t, J=7.8Hz), 3.96(2H, t, J=7.8Hz), 4.58(2H, s), 6.81(1H, m), 6.9-7.05(3H, m), 7.15-7.35(5H, m).

２） 実施例１４の(2)に準じて、オキソ-[3-オキソ-4-(3-フェニルプロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-2-イル]-酢酸(収率 :10 %)を得た。融点 :149-153 ℃ 元素分析 : $C_{11}H_{17}NO_5$ $0.1H_2O$ として計算値 (%): C, 66.89; H, 5.08; N, 4.11. 分析値 (%): C, 66.43; H, 5.00; N, 4.17. NMR(d_6-DMSO)δ : 1.86(2H, s), 2.68(2H, t, J=7.8Hz), 3.93(2H, t, J=7.5Hz), 7.0-7.6(9H, m), 10.57(1H, s).

実施例１６

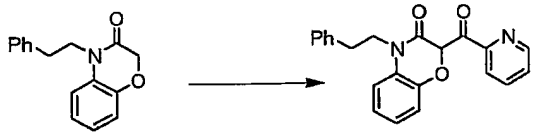


１） 実施例１４の(1)に準じて、4-フェネチル-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン(収率 :84 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ : 2.96(2H, t, J=8.1Hz), 4.14(2H, t, J=8.1Hz), 4.58(2H, s), 6.95-7.05(4H, m), 7.2-7.35(5H, m).

２） 実施例１４の(2)に準じて、オキソ-(3-オキソ-4-フェネチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4]オキサジン-2-イル)-酢酸(収率 :9 %)を得た。融点 :218-221 ℃

元素分析 : $C_{18}H_{15}NO_5$ として計算値 (%): C, 66.46; H, 4.65; N, 4.31. 分析値 (%): C, 66.32; H, 4.66; N, 4.29. NMR(d_6-DMSO)δ : 2.87(2H, t, J=8.0Hz), 4.10(2H, t, J=7.8Hz), 7.0-7.4(9H, m), 10.67(1H, s).

実施例１７



窒素気流下、上記化合物(127 mg, 0.5 mmol) のジオキサン 3 ml 容液に、60% 水素化ナトリウム(40 mg, 1.0 mmol)と、ピコリン酸エチル(83 mg, 0.55 mmol) を室温で加え、加熱還流した。1 時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して 4-フェネチル-2-(ピリジン-2-カルボニル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン(147 mg, 収率 :82 %)を油状物として得た。NMR($CDCl_3$) δ : 2.98(2H, t, J=8.1Hz), 4.13(2H, m), 6.64(1H, s), 6.95-7.1(4H, m), 7.2-7.35(5H, m), 7.51(1H, m), 7.87(1H, dt, J=1.8, 4.5Hz), 8.08(1H, d, J=7.5Hz), 8.71(1H, d, J=5.4Hz).

実施例１８



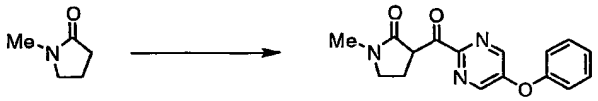
実施例１７に準じて、4-メチル-2-(5-フェノキシピリジン-2-カルボニル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン(収率 :24 %)を得た。融点 : 94-95 ℃ 元素分析 : $C_{21}H_{16}N_2O_4$ として計算値 (%): C, 69.99; H, 4.48; N, 7.77. 分析値 (%): C, 69.90; H, 4.38; N, 7.71. NMR(d_6-DMSO)δ : 3.31(3H, s), 6.48(1H, s), 6.95-7.6(10H, m), 8.06(1H, dd, J=0.6, 8.8Hz), 8.47(1H, d, J=2.4Hz).

実施例１９



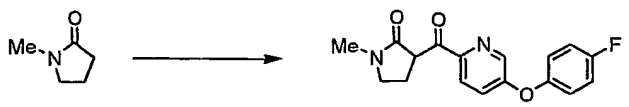
実施例１７に準じて、4-メチル-2-(5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボニル)-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-3-オン(収率 :47 %)を得た。融点 : 134-136 ℃ 元素分析 : $C_{21}H_{18}N_2O_5$ として計算値 (%): C, 70.58; H, 4.85; N, 7.48. 分析値 (%): C, 70.42; H, 4.76; N, 7.46. NMR(d_6-DMSO)δ: 3.31(3H, s), 5.32(2H, s), 6.48(1H, s), 6.95-7.5(9H, m), 7.67(1H, dd, J=2.9, 8.7Hz), 8.05(1H, d, J=8.9Hz), 8.48(1H, d, J=2.7Hz).

実施例２０



実施例１７に準じて、1-メチル-3-(5-フェノキシピリミジン-2-カルボニル)-ピロリジン-2-オン(収率 :46 %)を得た。融点 : 101-103 ℃, (ケト体とエノール体の 1:1 の混合物) NMR($CDCl_3$)δ: 2.23-2.36(0.5H, m), 2.56-2.69(0.5H, m), 2.86(1.5H, s), 2.97(1.5H, s), 3.21-3.28(1H, m), 3.38-3.61(2H, m), 5.13(0.5H, dd, J=7.5, 9.3Hz), 7.06-7.16(2H, m), 7.18-7.34(1H, m), 7.38-7.50(2H, m), 8.56(1H, s), 8.58(1H, s).

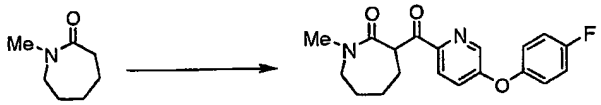
実施例２１



実施例１７に準じて、3-[5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボニル)-1-メチル-ピロリジン-2-オン(収率 :46 %)を得た。融点 : 140-141 ℃ 元素分

析 : $C_{17}H_{15}FN_2O_3$ として計算値 (%): C, 64.96; H, 4.81; N, 8.91; F, 6.04. 分析値 (%): C, 64.90; H, 4.62; N, 8.85; F, 5.77. NMR($CDCl_3$)δ : 2.25-2.39(1H, m), 2.41-2.54(1H, m), 2.88(3H, s), 3.38-3.48(1H, m), 3.50-3.60(1H, m), 5.17(1H, dd, J=7.1, 9.5Hz), 7.03-7.17(4H, m), 7.26(1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.06(1H, d, J=8.8Hz), 8.22(1H, d, J=2.8Hz).

実施例２２



実施例１７に準じて、3-[5-(4-フルオロフェノキシ)ピリジン-2-カルボニル)-1-メチル-アゼパン-2-オン(収率 :34 %)を得た。融点 : 147-148 ℃ 元素分析 : $C_{19}H_{19}FN_2O_3$ として計算値 (%): C, 66.66; H, 5.59; N, 8.18; F, 5.55. 分析値 (%): C, 66.54; H, 5.34; N, 8.15; F, 5.61. NMR($CDCl_3$)δ : 1.44-1.80(3H,m), 1.80-1.91(1H, m), 2.04-2.14(1H, m), 2.18-2.28(1H, m), 2.96(3H, s), 3.22-3.32(1H, m), 3.80-3.92(1H, m), 5.01(1H, d, J=10.7Hz), 7.02-7.14(4H, m), 7.24(1H, dd, J=2.7, 8.7Hz), 8.07(1H, d, J=8.7Hz), 8.27(1H, d, J=2.7Hz).

実施例２３



文献(Eur. J. Med. Chem. 1980, 15, p317)既知化合物である 6,7-ジヒドロ-3H-シクロペンタンピリミジン(66 mg, 0.55 mmol) と、5-フェノキシピリミジン-2-カルボン酸 メチルエステル(115 mg, 0.50 mmol)のテトラヒドロフラン 2 ml 容液に、tert-ブトキシカリウム(123 mg, 1.10 mmol)を、氷冷下加えた。30 分間撹拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで 2 回抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウ

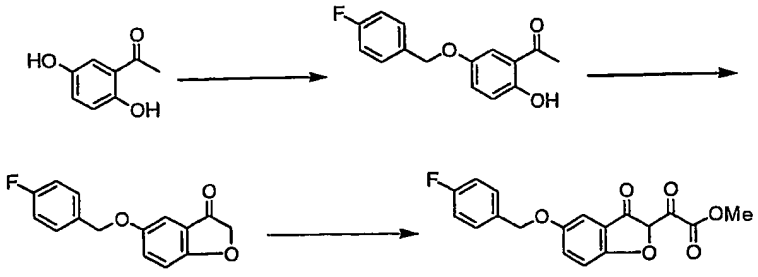
ムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルで結晶化させ、(6,7-ジヒドロ-3H-シクロペンタンピリミジン-7-イル)-(5-フェノキシピリミジン-2-イル)-メタノン(37 mg, 収率 :23 %)を得た。融点 : 167-169 ℃ 元素分析 : $C_{18}H_{14}N_4O_2$ $0.1H_2O$ として計算値 (%): C, 67.53; H, 4.47; N, 17.50. 分析値 (%): C, 67.13; H, 4.27; N, 17.41. NMR(d_6-DMSO)(keto-form : enol-form = 1 : 3) δ : 3.0-3.1(2H, m), 3.2-3.3(2H, m), 5.62(0.25H, dd, J=7.3, 9.0Hz), 7.2-7.4(3H, m), 7.5-7.6(2H, m), 8.65(0.75H, brs), 8.71(2H, s), 8.76(0.5H, s), 8.88(0.25H, brs), 8.97(0.75H, brs).

実施例２４



実施例２３に準じて、(6,7-ジヒドロ-3H-シクロペンタンピリミジン-7-イル)-(5-フェノキシピリジン-2-イル)-メタノン(収率 :23 %)を得た。融点 : 118-120 ℃ 元素分析 : $C_{19}H_{15}N_3O_2$ $0.2H_2O$ として計算値 (%): C, 71.10; H, 4.84; N, 13.09. 分析値 (%): C, 70.75; H, 4.59; N, 13.14. NMR(d_6-DMSO)(keto-form : enol-form = 1 : 4) δ : 3.0-3.1(2H, m), 3.2-3.3(2H, m), 5.75(0.2H, dd, J=7.3, 9.1Hz), 7.2-7.6(7H, m), 7.95(0.8H, d, J=8.9Hz), 8.07(0.2H, d, J=8.9Hz), 8.49(0.8H, d, J=2.7Hz), 8.50(1.2H, m), 8.70(0.2H, s), 8.88(0.8H, s).

参考例１

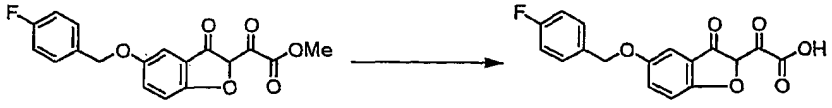


1） 2,5-ジヒドロキシアセトフェノン（2.0 g, 13 mmol）のアセトニトリル30 ml溶液に、氷冷下炭酸カリウム（2.0g, 14.2mmol）を加えて5分間撹拌後、ベンジルブロミド（2.55g, 13.5mmol）のアセトニトリル5 ml溶液を5分間かけて滴下した。室温まで昇温し、30分間撹拌後、50℃で60分、80℃で120分加熱、撹拌した。濾過後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をエーテルで結晶化させ、1-[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-エタノン(2.0 g, 収率:59%)を得た。NMR($CDCl_3$) δ：2.59(3H, s), 5.00(2H, s), 6.90-6.95(1H, m), 7.05-7.20(3H, m), 7.2-7.25(1H,m), 7.35-7.45(2H, m), 11.86(1H, s).

2） 文献(J. Org. Chem. 1964, 29, p3459)記載の方法に準じて、上記化合物と臭化第二銅を反応させた後、トリエチルアミン存在下、環化反応に付し、5-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾフラン-3-オン（収率 :18 %)を得た。NMR($CDCl_3$) δ：4.65(2H, s), 5.00(2H, s), 7.04-7.14(4H, m), 7.28-7.44(3H, m).

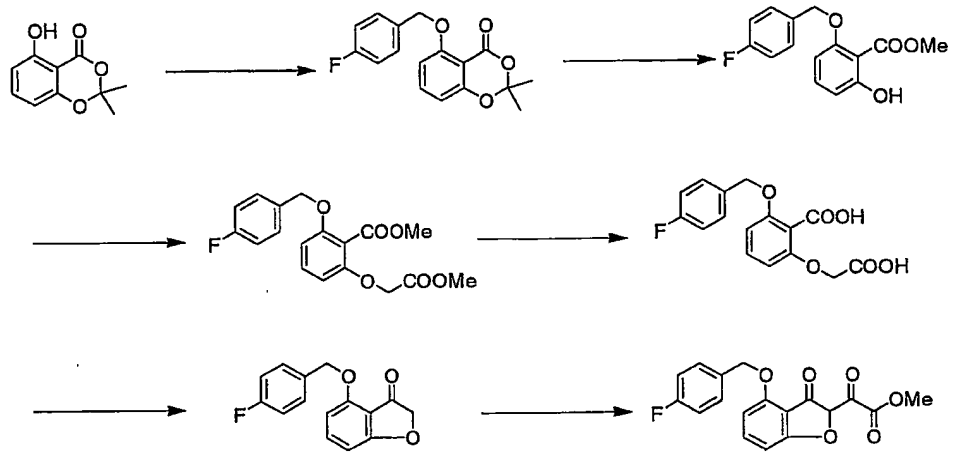
3） 実施例1の(5)に準じて、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステル(収率 :63 %)を得た。融点 : 183-185 ℃ 元素分析 : $C_{18}H_{13}FO_6$ として計算値 (%): C, 62.79; H, 3.81; F, 5.52.分析値 (%): C, 62.97; H, 3.73; F, 5.40. NMR($CDCl_3$) δ: 4.10(3H, s), 5.08(2H, s), 7.10(2H, t, J=8.4Hz), 7.20-7.30(2H, m), 7.38-7.46(3H, m).

参考例2



実施例2に準じて、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸（収率 :38 %)を得た。融点 : 210 ℃ dec. 元素分析 : $C_{17}H_{11}FO_6$ 0.3 H_2O, 0.2 $C_4H_{10}O$ として 計算値 (%): C, 59.32; H, 3.81; F, 5.04. 分析値 (%): C, 59.10; H, 3.69; F, 4.94. NMR(d_6-DMSO) δ: 5.08(2H, s), 7.10(2H, t, J=8.7Hz), 7.26(2H, s), 7.36-7.48(3H, m).

参考例 3



1） 窒素気流下、文献(Synth. Commun. 1994, 24, p1025)既知化合物である 5-ヒドロキシ-2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキシン-4-オン (9.71 g, 50.0 mmol) のジメチルホルムアミド 100 ml 容液に、炭酸カリウム(10.4 g, 75.0 mmol) と、4-フルオロベンジルブロミド(6.85 ml, 55.0 mmol)を室温で加えた。2 時間撹拌した後、2N 塩酸を加え、析出した結晶を濾取し、水、メタノールで洗浄し、5-(4-フルオロベンジルオキシ)-2,2-ジメチルベンゾ[1,3]ジオキシン-4-オン (12.75 g, 収率 :84 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ :1.72(6H, s), 5.20(2H, s), 6.57(1H, dd, J=0.9, 8.2Hz), 6.64(1H, dd, J=0.8, 8.4Hz), 7.08(2H, t, J=8.7Hz), 7.42(1H, t, J=8.4Hz), 7.54(2H, dd, J=5.2, 8.9Hz).

2） 窒素気流下、上記化合物(9.07 g, 30.0 mmol) のジメチルスルホキシド 100 ml 容液に、1M ナトリウムメトキシド(45.0 ml, 45.0 mmol)を氷冷下で加えた。30 分撹拌した後、2N 塩酸を加え、エーテルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで結晶化させ、2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ安息香酸 メチルエステル (7.61 g, 収率 :92 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ :3.93(3H, s), 5.07(2H, s), 6.47(1H, dd, J=1.0, 8.4Hz), 6.63(1H, dd, J=1.0, 8.4Hz), 7.09(2H, t, J=8.7Hz), 7.33(1H, t, J=8.3Hz), 7.45(2H, m), 11.49(1H, s).

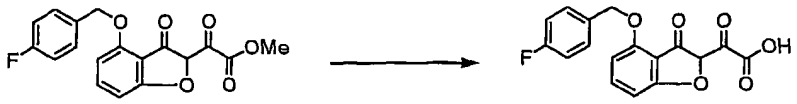
3） 窒素気流下、上記化合物(7.61 g, 27.5 mmol) のジメチルホルムアミド 70 ml 容液に、炭酸カリウム(5.52 g, 40 mmol) と、ブロモ酢酸メチル(2.84 ml, 30.0 mmol)を室温で加えた。一晩撹拌した後、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 メチルエステル (9.53 g, 収率 :99 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ:3.78 and 3.91(each3H, s), 4.66 and 5.07(each 2H, s), 6.44(1H, d, J=7.9Hz), 6.61(1H, d, J=8.5Hz), 7.04(2H, t, J=8.7Hz), 7.24(1H, t, J=8.3Hz), 7.35(2H, m).

4） 上記化合物(4.90 g, 14.1 mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール(1:2) 30 ml 容液に、4N 水酸化ナトリウム(14.0 ml, 56.0 mmol)を加え、加熱還流した。3時間後、2N 塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで結晶化させ、2-(4-フルオロベンジルオキシ)-6-メトキシカルボニルメトキシ安息香酸 (3.94 g, 収率 :87 %)を得た。NMR(d_6-DMSO)δ: 4.69 and 5.12(each 2H, s), 6.55(1H, d, J=8.5Hz), 6.76(1H, d, J=8.2Hz), 7.22(2H, t, J=8.9Hz), 7.26(1H, t, J=8.4Hz), 7.46(2H, dd, J=6.5, 8.6Hz), 12.92(2H, brs).

5） 実施例 7 の(4)に準じて、環化反応に付し、4-(4-フルオロベンジルオキシ)-ベンゾフラン-3-オン(収率 :60 %)を得た。NMR($CDCl_3$)δ:4.61 and 5.23(each 2H, s), 6.46(1H, d, J=7.9Hz), 6.69(1H, d, J=8.2Hz), 7.07(2H, t, J=8.6Hz), 7.47(1H, t, J=8.3Hz), 7.45(2H, m).

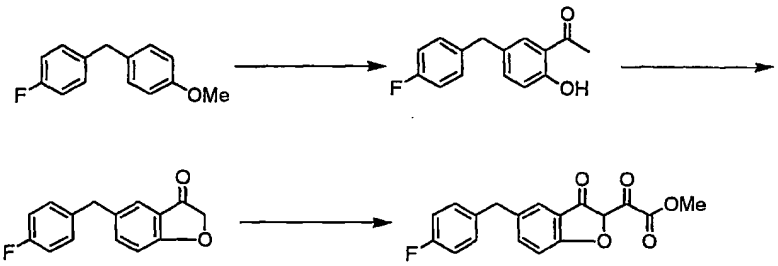
6） 実施例 1 の(5)に準じて、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステル(収率 :65 %)を得た。融点 : 138-141 ℃ 元素分析 : $C_{18}H_{13}FO_6$ 0.1 H_2O 0.1 $C_4H_{10}O$ として計算値 (%): C, 62.20; H, 4.09; F, 5.35. 分析値 (%): C, 61.96; H, 3.84; F, 5.07. NMR(d_6-DMSO) δ : 4.09(3H, s), 5.26(2H, s), 6.68(1H, d, J=8.1Hz), 7.0-7.2(3H, m), 7.4-7.55(3H, m).

参考例 4



実施例 2 に準じて、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸 (収率 :47 %)を得た。融点 : 195-200 ℃ 元素分析 : $C_{17}H_{10}FO_6$ 0.8 H_2O 0.06 $CHCl_3$ 1.0 Na として計算値 (%): C, 54.81; H, 3.14; F, 5.08. 分析値 (%): C, 54.84; H, 3.30; F, 4.79. NMR(d_6-DMSO) δ : 5.26(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.1Hz), 7.0(1H, d, J=8.1Hz), 7.26(2H, t, J=8.7Hz),7.45(1H, t, J=8.1Hz), 7.55-7.62(2H, m).

参考例 5



1) 塩化アルミニウム(5.12 g, 38.4 mmol)の塩化メチレン 20 ml 溶液に塩化アセチル(3.02g, 38.5mmol)を滴下して調整した溶液を、文献(J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, p9113)既知化合物である 4-(4-フルオロベンジル)-1ーメトキシ-ベンゼン(7.0 g, 32.2 mmol) の塩化メチレン 50 ml 溶液に氷冷下滴下し、30 分間撹拌した。さらに塩化アルミニウム(5.12g, 38.4mmol)を加え室温で 1.5 時間撹拌した。反応液を氷水と 5N 塩酸に加え、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、 1-[5-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシフェニル]エタノン(5.90 g, 収率 :52 %)を得た。NMR($CDCl_3$) δ : 2.59(3H, s), 3.92(2H, s), 6.9-7.05 (3H, m), 7.08-7.14(2H, m),

7.24-7.30(1H,m), 7.48-7.51(1H,m), 12.16(1H, s).

2） 実施例9の(2)に準じて、 5-(4-フルオロベンジル)-ベンゾフラン-3-オン(収率 :61 %)を得た。NMR($CDCl_3$) δ: 3.95(2H, s), 4.63(2H, s), 6.94-7.92(2H, m), 7.04-7.14(3H, m), 7.40-7.48(2H,m).

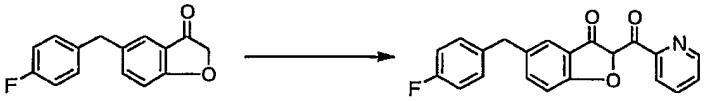
3） 実施例1の(5)に準じて、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸 メチルエステル(収率 :61 %)を得た。融点 : 128-130 ℃ 元素分析 : $C_{18}H_{13}FO_5$ 0.3 $CHCl_3$ として 計算値 (%): C, 61.37; H, 3.68 ; F, 5.22. 分析値 (%): C, 61.63; H, 3.63 ; F, 5.04. NMR($CDCl_3$) δ: 4.05(2H, s), 4.10(3H, s), 6.99(2H, t, J=8.77Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.40(2H, s), 7.61(1H, s).

参考例6



実施例2に準じて、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸(収率 :85 %)を得た。融点 : 207-210 ℃ 元素分析 : $C_{17}H_{11}FO_5$ 0.1 HCl として 計算値 (%): C, 64.23; H, 3.52; F, 5.98. 分析値 (%): C, 64.03; H, 3.64; F, 5.72. NMR(d_6-DMSO) δ : 4.05(2H, s), 7.12(2H, t, J=9.0Hz), 7.26-7.34(2H, m), 7.44(2H, s), 7.64(1H, s).

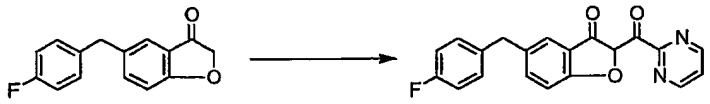
参考例7



実施例9に準じて、 5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン(収率 :6 %)を得た。融点 : 258 ℃ dec. 元素分析 : $C_{21}H_{14}FNO_3$ 0.3 $C_6H_5NO_2$ として 計算値 (%): C, 71.26; H, 4.07; N, 4.74; F, 4.94. 分析値 (%): C, 71.12; H, 4.11; N, 4.96; F, 4.96. NMR($CDCl_3$) δ: 4.07(2H, s), 6.99(2H,

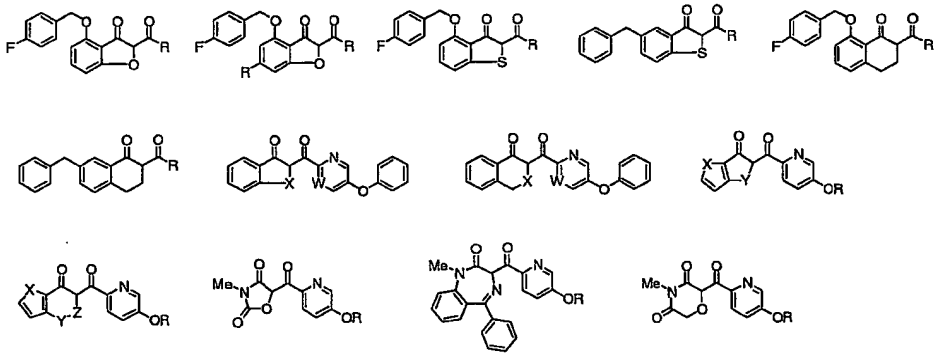
t, J=8.7Hz), 7.14-7.22(2H, m), 7.32-7.46(2H, m), 7.62-7.64(1H, m),7.68-7.76(1H, m),8.12-8.20(1H, m),8.50-8.58(1H, m),8.64-8.72(1H, m),

参考例８

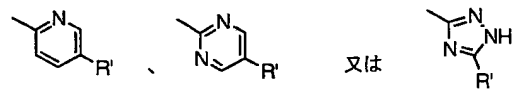


実施例９に準じて、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン(収率 :9 %)を得た。融点 : 258 ℃ dec. 元素分析 : $C_{20}H_{13}FN_2O_3$ 0.1 $CHCl_3$ 0.1 $C_7H_{10}O$ として 計算値 (%): C, 66.78; H, 3.86; N, 7.59; F,5.15. 分析値 (%): C, 66.59; H, 3.64; N, 7.34; F,5.17. NMR(d_6-DMSO) δ : 4.08(2H, s), 7.12(2H, t, J=8.7Hz), 7.26-7.36(2H, m), 7.44-7.56(2H, m), 7.68(1H, brs), 7.86-7.92(1H, s),9.20(2H, d, J=5.1Hz).

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。



(式中、Rはカルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、



であり、

R^1は水素、メチル、エチル、クロロ、フルオロ、メトキシ又はエトキシであり、X、Y及びZはそれぞれ独立して－O－、－S－、－NH－又は－CH_2－であ

り、

Wは＝Ｎ－又は＝ＣＨ－である。）

試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

（１）DNA溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTEバッファー液(組成：100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質 DNA 溶液（2pmol/μl）およびターゲット DNA 溶液(5pmol/μl)を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

（基質 DNA 配列）

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

（ターゲット DNA 配列）

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

（２）阻害率（IC_{50}値）の測定

Streptavidin（Vector Laboratories社製）を0.1M炭酸バッファー液（組成：90mM Na_2CO_3, 10mM $NaHCO_3$）に溶かし、濃度を 40μg/mlにした。この溶液、各50μlをイムノプレート（ NUNC社製）のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させた。次に各ウエルをリン酸バッファー(組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM Na_2HPO_4, 0.14mM KH_2PO_4) で２回洗浄後、１％ スキムミルクを含むリン酸バッファー 300μlを加え、30分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで２回洗浄後、NTEバッファー液(組成：1M NaCl, 10mM Tris-塩酸 (pH 8.0) ,1mM EDTA)で50倍希釈した基質 DNA 溶液（0.04pmol/μl） 50

μlを加え、振盪下、室温で30分間吸着させた後、リン酸バッファーで2回、次いで蒸留水で1回洗浄した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー(組成:150mM MOPS (pH7.2), 75mM $MnCl_2$, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500μg/ml bovine serum albumin -fraction V) 12μl、ターゲットDNA (5pmol/μl) 1μlおよび蒸留水 32μlから調製した反応溶液45μlを加えた。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液6μlを加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6μlを加える。次にインテグラーゼ溶液(30 pmol/μl) 9μlを加え、良く混合した。ネガティブコントロール(NC)としてのウエルには、酵素希釈液(組成: Hepes (pH 7.6), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9μlを加えた。

各プレートを30℃で1時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで2回洗浄した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体溶液(ヒツジFabフラグメント:ベーリンガー社製)を100μl加え、30℃で1時間結合させた後、0.05 % Tween20を含むリン酸バッファーで2回、リン酸バッファーで1回、順次洗浄した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー(組成:10mMパラニトロフェニルホスフェート(Vector Laboratories社製), 5mM $MgCl_2$, 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸(pH 9.5))を150μl加えて30℃で2時間反応させ、各ウエルの吸光度(OD405nm)を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

阻害率(%) = 100[1-{(C abs.- NC abs.) / (PC abs.- NC abs.)}]

C abs.;化合物のウエルの吸光度

NC abs.:NCの吸光度

PC abs.:PCの吸光度

次にIC_{50}値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

すなわち阻害率50 %をはさむ2点の濃度において、xμg/mlの濃度で阻害率X %、yμg/mlの濃度で阻害率Y %をそれぞれ示す時、IC_{50}(μg/ml) = x-{(X-

50)(x-y)/(X-Y)}となる。

阻害率５０％に相当する化合物濃度（IC_{50}）を以下の表に示す。表中の化合物Ｎｏ．は実施例の化合物Ｎｏ．を示す。

表１

実施例 No.	IC_{50} (μg/ml)
実施例３	2.7
実施例４	1.6
実施例１１	0.86
実施例１８	3.3
実施例１９	2.8
実施例２３	0.50

上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様、あるいはそれ以上のインテグラーゼ阻害活性を示した。

また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラーゼ阻害剤である。

製剤例

以下に示す製剤例１～８は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

（製剤例１）

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	２５０
デンプン（乾燥）	２００
ステアリン酸マグネシウム	１０

合計	４６０ｍｇ

（製剤例２）

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量（ｍｇ／錠剤）
活性成分	２５０
セルロース（微結晶）	４００
二酸化ケイ素（ヒューム）	１０
ステアリン酸	５
合計	６６５ｍｇ

成分を混合し、圧縮して各重量６６５ｍｇの錠剤にする。

（製剤例３）

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	０．２５
エタノール	２５．７５
プロペラント２２（クロロジフルオロメタン）	７４．００
合計	１００．００

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント２２の一部に加え、－３０℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

（製剤例４）

活性成分６０ｍｇを含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	６０ｍｇ
デンプン	４５ｍｇ
微結晶性セルロース	３５ｍｇ
ポリビニルピロリドン（水中１０％溶液）	４ｍｇ

ナトリウムカルボキシメチルデンプン	４．５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
滑石	１ｍｇ
合計	１５０ｍｇ

活性成分、デンプン、およびセルロースはＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をＮｏ．１４メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。このようにして得た顆粒を５０℃で乾燥してＮｏ．１８メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。あらかじめＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量１５０ｍｇの錠剤を得る。

（製剤例５）

活性成分８０ｍｇを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	８０ｍｇ
デンプン	５９ｍｇ
微結晶性セルロース	５９ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	２ｍｇ
合計	２００ｍｇ

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、Ｎｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに２００ｍｇずつ充填する。

（製剤例６）

活性成分２２５ｍｇを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	２２５ｍｇ
飽和脂肪酸グリセリド	２０００ｍｇ
合計	２２２５ｍｇ

活性成分をＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．のふるいに通し、あらかじめ必要最小

限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ２ｇの型に入れて冷却する。

（製剤例７）

活性成分５０ｍｇを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	５０ｍｇ
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	５０ｍｇ
シロップ	１．２５ｍｌ
安息香酸溶液	０．１０ｍｌ
香料	ｑ．ｖ．
色素	ｑ．ｖ．
精製水を加え合計	５ｍｌ

活性成分をＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、撹拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

（製剤例８）

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	１００ｍｇ
飽和脂肪酸グリセリド	１０００ｍｌ

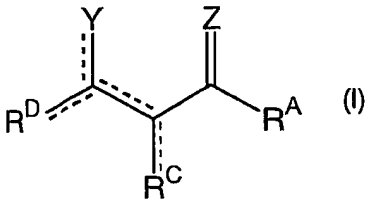
上記成分の溶液は通常、１分間に１ｍｌの速度で患者に静脈内投与される。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗HIV薬等として、エイズ等の治療に有効である。

請求の範囲

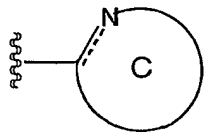
1． 式（I）：



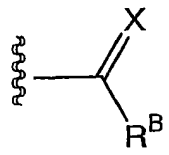
（式中、R^C及びR^Dは一緒になって隣接する炭素原子と共に環を形成し、該環は縮合環であってもよく；破線は結合の存在又は非存在を表わし（隣接する破線が共に結合の存在を表わす場合はない）；Yは＝O、＝S、＝N－R^E、－O－R^E、－S－R^E、－N$R^E R^F$又は－N＝R^Eであり；R^E及びR^Fはそれぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基であり；またはR^E及びR^Dは隣接する原子と一緒になって、R^C及びR^Dが形成する環と縮合環を形成していてもよく、該環にはさらに環が縮合していてもよい；

Zは＝O、＝S又は＝NHであり；

R^Aは式：



（式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基又は式：



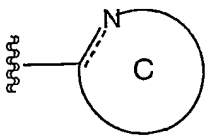
（式中、Xは＝O、＝S又は＝NHであり；R^Bは置換基群Aから選択される置換基である。）で示される基であり；

R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、C環又はR^Bの少なくとも一つが、式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1及びZ^3はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z^2は置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、$-CH(OH)-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-SO_2NR^2-$、$-NR^2SO_2-$、$-O-$、$-NR^2-$、$-NR^2CO-$、$-CONR^2-$、$-C(=O)-O-$、$-O-C(=O)-$又は$-CO-$；R^2は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R^1は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル）で示される基で置換されており；さらに、R^C及びR^Dが形成する環、R^E及びR^Dが隣接する原子と一緒になって形成する環、C環又はR^Bが、上記式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3及びR^1は前記と同意義である）で示される基で置換されている以外の位置で、置換基群Aから選択される置換基で置換されていてもよい。

置換基群A：水素、ハロゲン、アルコキシカルボニル、カルボキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、アルケニル、アルキニル、アルキルスルホニル、置換されていてもよいアミノ、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、スルホアミノ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置

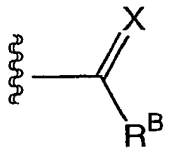
換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル及び置換されていてもよいヘテロアリールアルキルスルホニルからなる群。但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

2．　R^C及びR^Dが形成する環が、ベンゼン環が縮合した、5員又は6員の炭素環のとき、R^Aが式：



（式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの

原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環である。破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基又は式：



（式中、Ｘは＝Ｏ、＝Ｓ又は＝ＮＨであり；R^Bは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクルである。）で示される基である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第１項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

３．　R^C及びR^Dが形成する環が、縮合環であってもよい、ヘテロ原子を含んでいてもよい５員の環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第１記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

４．　R^C及びR^Dが形成する環が、

1) ベンゼン環が縮合した、酸素原子を含んだ５員の複素環

2) ベンゼン環が縮合した、５員の炭素環、または

3) 窒素原子を含んだ５員の複素環

のいずれかの環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第３項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

５．　R^C及びR^Dが形成する環が、縮合環であってもよい、ヘテロ原子を含んだ６員または７員の複素環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第１項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

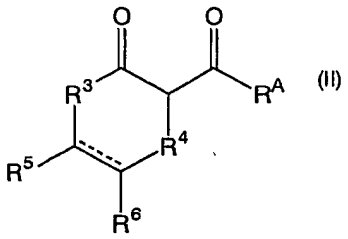
６．　R^C及びR^Dが形成する環が、

1) ベンゼン環が縮合した、酸素原子および／または窒素原子を含んだ6員の複素環、または

2)窒素原子を含んだ7員の複素環

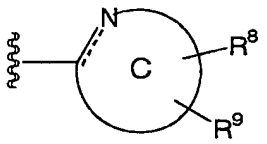
のいずれかの環である式（Ｉ）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第5項記載のインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

7． 式（II）：



(II)

（式中、R^3およびR^4はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^7－、－ＣＨＲ^7－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨＲ^7－、－ＮＲ^7－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；破線は結合の存在又は非存在を表わし；R^Aは式：



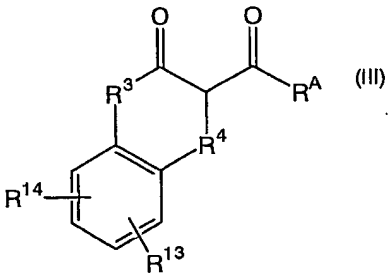
（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基、式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}で示される基または式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}で示される基であり；

R^5～R^{12}はそれぞれ独立して請求の範囲第1項記載の置換基群Ａから選択される基または式：－Ｚ^1－Ｚ^2－Ｚ^3－Ｒ^1（式中、Ｚ^1、Ｚ^2、Ｚ^3およびR^1は請求の範囲第1項と同意義）で示される基であり；またはR^5およびR^6は一緒になって隣接する炭素原子と共に置換されていてもよいベンゼン環を形成していてもよく；

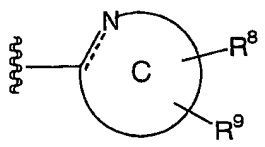
R^5～R^{12}またはR^5およびR^6が形成するベンゼン環上の置換基の少なくとも

一つが式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である；但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

８．　式（III）：



（式中、Ｒ^{3}およびＲ^{4}はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^{7}－、－ＣＨＲ^{7}－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨＲ^{7}－、－ＮＲ^{7}－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；Ｒ^{A}は式：



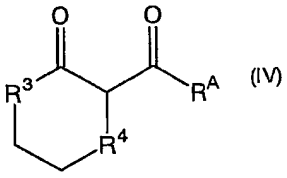
（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又

は非存在を表わす。）で示される基、式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{10}で示される基または式：－Ｃ（＝Ｏ）－ＮＲ^{11}Ｒ^{12}で示される基であり；

Ｒ^{7}～Ｒ^{14}はそれぞれ独立して請求の範囲第１項記載の置換基群Ａから選択される基または式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は請求の範囲第１項と同意義）で示される基であり；

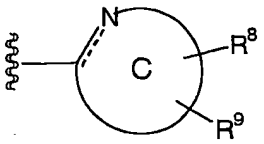
Ｒ^{7}～Ｒ^{14}の少なくとも一つが式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である。；但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸及びそのエチルエステル及び(7-ベンジルオキシ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

９．　式（IV）：



(IV)

（式中、Ｒ^{3}およびＲ^{4}はそれぞれ独立して単結合、－ＣＨＲ^{7}－、－ＣＨＲ^{7}－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$－ＣＨＲ^{7}－、－ＮＲ^{7}－、－Ｓ－または－Ｏ－であり；Ｒ^{A}は式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；

Ｒ^{7}およびＲ^{9}はそれぞれ独立して請求の範囲第１項記載の置換基群Ａから選択される基であり；

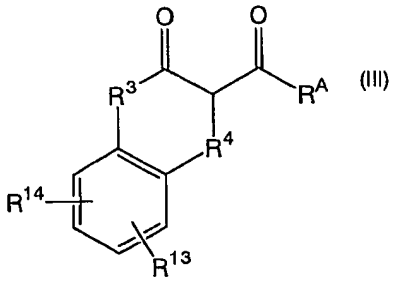
Ｒ^{8}が式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}、Ｚ^{2}、Ｚ^{3}およびＲ^{1}は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

１０．　置換基群Ａが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシおよび置換されていてもよいアラルキルオキシからなる群である請求の範囲第１項～９項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

１１．　Ｃ環がピリジン－２－イル、ピリミジン－２－イルまたは１，２，４－トリアゾール－３－イルである請求の範囲第１項～９項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

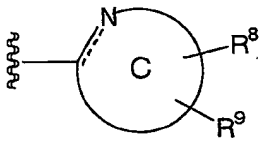
１２．　Ｚ^{1}が単結合であり；Ｚ^{2}がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Ｚ^{3}が単結合またはアルキレンであり；Ｒ^{1}が置換されていてもよいアリールである請求の範囲第１項～９項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するインテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物。

１３．　式（III）：



(III)

(式中、R^3は単結合または－NR^7－であり；R^4は－CHR^7－または－O－であり；R^Aは式：



(式中、C環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。)で示される基、式：－C(＝O)－OR^{10}で示される基または式：－C(＝O)－$NR^{11}R^{12}$で示される基であり；

R^7～R^{14}はそれぞれ独立して請求の範囲第1項記載の置換基群Aから選択される基または式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1(式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は請求の範囲第1項と同意義)で示される基であり；

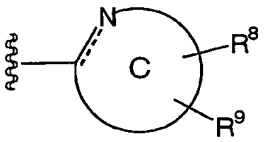
R^7～R^{14}の少なくとも一つが式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1(式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は請求の範囲第1項と同意義)で示される基である。但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン及び(6-ベンジルオキシ-1-オキソ-インダン-2-イリデン)-ヒドロキシ酢酸を除く。)で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上

許容される塩又はそれらの溶媒和物。

１４．　R^3が単結合であり；R^4が－Ｏ－である請求の範囲第１３項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

１５．　R^{13}が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である請求の範囲第１４項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

１６．　R^Aが式：

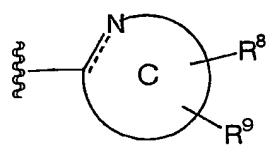


（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；R^8が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である請求の範囲第１４項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

１７．　R^3が$-NR^7-$であり；R^4が－Ｏ－である請求の範囲第１３項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

１８．　R^7が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である請求の範囲第１７項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

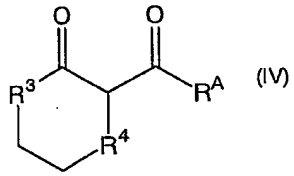
１９．　R^Aが式：



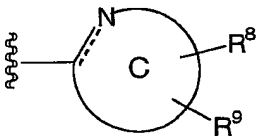
（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又

は非存在を表わす。）で示される基であり；R^8が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である請求の範囲第１７項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

２０．　式（IV）：



（式中、R^3は$-NR^7-$であり；R^4は単結合、$-CHR^7-CH_2-$または$-CH_2-CHR^7-$であり；R^Aは式：



（式中、Ｃ環は、結合手を有する原子に隣接する原子のうち、少なくとも一つの原子が非置換の窒素原子である含窒素芳香族複素環であり；破線は結合の存在又は非存在を表わす。）で示される基であり；

R^7およびR^9はそれぞれ独立して請求の範囲第１項記載の置換基群Ａから選択される基であり；

R^8が式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1、Z^2、Z^3およびR^1は請求の範囲第１項と同意義）で示される基である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

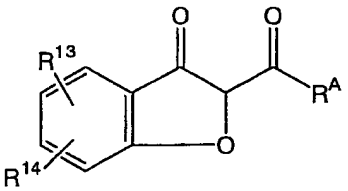
２１．　置換基群Ａが水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシおよび置換されていてもよいアラルキルオキシからなる群である請求の範囲第１３項～２０項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

２２．　Ｃ環がピリジン－２－イル、ピリミジン－２－イルまたは１，２，４－トリアゾール－３－イルである請求の範囲第１３項～２０項のいずれかに記載の

化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

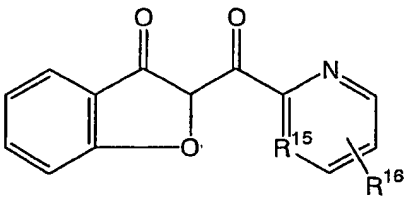
２３．　Ｚ^{1}が単結合であり；Ｚ^{2}がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Ｚ^{3}が単結合またはアルキレンであり；Ｒ^{1}が置換されていてもよいアリールである請求の範囲第１３項～２０項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

２４．　式：



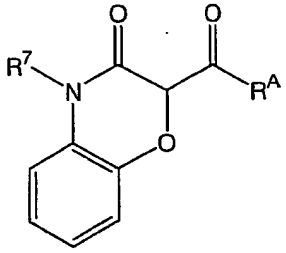
（式中、Ｒ^{13}は式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}が単結合であり；Ｚ^{2}がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Ｚ^{3}が単結合またはアルキレンであり；Ｒ^{1}がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、Ｒ^{14}は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；Ｒ^{A}は、カルボキシ、アルコキシカルボニル、ピリジン－２－イル、ピリミジン－２－イル又は１，２，４－トリアゾール－３－イルである。但し、[5-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[4-(4-フルオロベンジルオキシ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、[5-(4-フルオロベンジル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル]-オキソ-酢酸及びそのメチルエステル、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン及び 5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オンを除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

２５．　式：



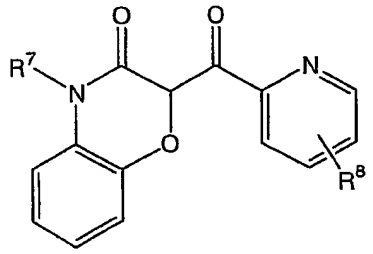
（式中、R^{16}は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1が単結合であり；Z^2が－Ｏ－であり；Z^3が単結合であり；R^1がアリールである）で示される基であり、R^{15}は＝ＣＨ－又は＝Ｎ－である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

２６．　式：



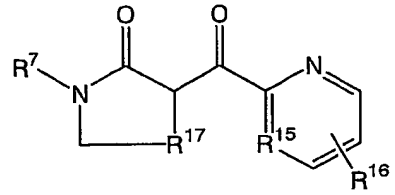
（式中、R^7は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1及びZ^3は単結合であり；Z^2はアルキレンであり；R^1がアリールである）で示される基であり；R^Aは、カルボキシ、アルコキシカルボニル又はピリジン－２－イルである）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

２７．　式：



（式中、R^7は水素又はアルキルであり；R^8は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式中、Z^1は単結合であり；Z^2は－Ｏ－であり；Z^3は単結合またはアルキレンであり；R^1がアリールである）で示される基である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

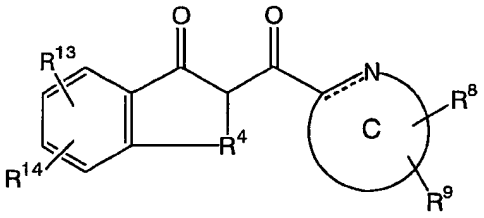
２８．　式：



（式中、R^7は水素又はアルキルであり；R^{16}は式：$-Z^1-Z^2-Z^3-R^1$（式

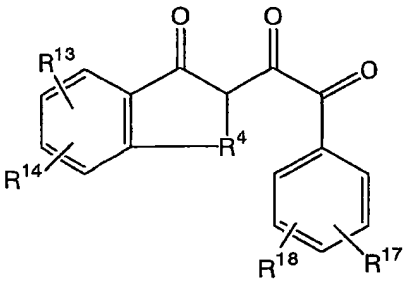
中、Z^1が単結合であり、Z^2が－Ｏ－であり、Z^3が単結合であり、R^1がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり；R^{15}は＝ＣＨ－又は＝Ｎ－であり；R^{17}は－CH_2－又は－（CH_2）$_3$－である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

２９．　式：



（式中、R^4は－Ｏ－、－CH_2－又は－CH_2－CH_2－であり；R^8及びR^{13}のいずれかは式：－Z^1－Z^2－Z^3－R^1（式中、Z^1が単結合であり；Z^2がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Z^3が単結合またはアルキレンであり；R^1が置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、他方は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；R^9及びR^{14}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；Ｃ環は請求の範囲第１項と同意義である。但し、5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オン及び5-(4-フルオロベンジル)-2-(ピリミジン-2-カルボニル)-ベンゾフラン-3-オンは除く。）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

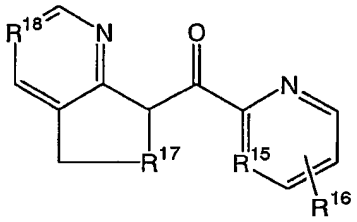
３０．　式：



（式中、R^4は－Ｏ－、－CH_2－又は－CH_2－CH_2－であり；R^{13}及びR^1

^{7}のいずれかは式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}が単結合であり；Ｚ^{2}がアルキレンまたは－Ｏ－であり；Ｚ^{3}が単結合またはアルキレンであり；Ｒ^{1}が置換されていてもよいアリールである）で示される基であり、他方は水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシであり；Ｒ^{14}及びＲ^{18}はそれぞれ独立して水素、ハロゲン、アルコキシ又はアラルキルオキシである）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

３１．　式：



（式中、Ｒ^{16}は式：－Ｚ^{1}－Ｚ^{2}－Ｚ^{3}－Ｒ^{1}（式中、Ｚ^{1}が単結合であり、Ｚ^{2}がアルキレン又は－Ｏ－であり、Ｚ^{3}が単結合であり、Ｒ^{1}がハロゲンで置換されていてもよいアリールである）で示される基であり；Ｒ^{15}及びＲ^{18}はそれぞれ独立して＝ＣＨ－又は＝Ｎ－であり；Ｒ^{17}は－ＣＨ$_{2}$－又は－Ｏ－である）で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

３２．　請求の範囲第１３項～３１項のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

３３．　酵素阻害剤である請求の範囲第３２項記載の医薬組成物。

３４．　核酸関連酵素阻害剤である請求の範囲第３２項記載の医薬組成物。

３５．　インテグラーゼ阻害剤である請求の範囲第３２項記載の医薬組成物。

３６．　ＨＩＶインテグラーゼ阻害剤である請求の範囲第３２項記載の医薬組成物。

３７．　抗ＨＩＶ剤である請求の範囲第３２項記載の医薬組成物。

３８．　エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である請求の範囲

第３２項記載の医薬組成物。

３９．　請求の範囲第３３項記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗HIV用合剤。

４０．　逆転写酵素阻害剤及び／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する請求の範囲第３２項記載の医薬組成物。

４１．請求の範囲第１項記載の化合物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

４２．インテグラーゼ阻害剤として使用する医薬組成物を製造するための請求の範囲第１項記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/12582

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/343, 31/4196, 31/44, 31/443, 31/505, 31/506, 31/538, 31/55, 45/00, 31/4439, C07D213/50, 239/34, 265/36, 307/83, 401/06, 403/06, 405/06, 413/06, A61P31/18, 43/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl[7] A61K31/343, 31/4196, 31/44, 31/443, 31/505, 31/506, 31/538, 31/55, 45/00, 31/4439, C07D213/50, 239/34, 265/36, 307/83, 401/06, 403/06, 405/06, 413/06
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN), WPIDS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/39086 A (Shionogi & Co., Ltd.), 06 July, 2000 (06.07.00), Full text & EP 1142872 A	1-40,42
P,X	WO 02/36734 A (MERCK & CO., INC.), 10 May, 2002 (10.05.02), Claims & AU 2002-30392 A	1,5,42
P,X	WO 01/95905 A (Shionogi & Co., Ltd.). 20 December, 2001 (20.12.01), Claims; pages 92 to 93 (Family: none)	1-6,42

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 January, 2003 (14.01.03)	28 January, 2003 (28.01.03)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/12582

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 02/70491 A (Shionogi & Co., Ltd.), 12 September, 2002 (12.09.02), Full text (Family: none)	1-40,42
P,A	WO 01/17968 A (Shionogi & Co., Ltd.), 15 March, 2001 (15.03.01), Full text & EP 1219607 A	1-40,42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/12582

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 41 relates to a method for treatment of the human body by therapy.

2. [X] Claims Nos.: 1-40 and 42
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
(See extra sheet)

3. [] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[] No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No.I-2 of continuation of first sheet(1)

The term "prodrug" used in the claims is unclear as to what structure is implied, even when the statements in the description are investigated. This term hence makes the scope of the compounds and medicines of the invention unclear.

Consequently, claims 1-40 and 42 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search was hence made through prior art documents with respect to the compounds specified in the description.

The active ingredient in the medicinal compositions of claims 1-12 involves an extremely wide range of various compounds. It is hence difficult to make a complete search for all of them. On the other hand, the active ingredients which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the description in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the active ingredients for medicinal compositions of claims 1-12.

Consequently, claims 1-12 and the description do not comply with the given requirements to such a degree that a meaningful international search can be made.

In this international search report, a search with respect to claims 1-12 was hence made for compounds specified in the description through prior art documents within the range of a reasonable burden.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ０２／１２５８２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl⁷ A61K31/343, 31/4196, 31/44, 31/443, 31/505, 31/506, 31/538, 31/55, 45/00, 31/4439, C07D213/50, 239/34, 265/36, 307/83, 401/06, 403/06, 405/06, 413/06, A61P31/18, 43/00

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl⁷ A61K31/343, 31/4196, 31/44, 31/443, 31/505, 31/506, 31/538, 31/55, 45/00, 31/4439, C07D213/50, 239/34, 265/36, 307/83, 401/06, 403/06, 405/06, 413/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

ＣＡ（ＳＴＮ），ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ），ＷＰＩＤＳ（ＳＴＮ）

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ａ	ＷＯ　００／３９０８６　Ａ（塩野義製薬株式会社）２０００．０７．０６，文献全体　＆　ＥＰ　１１４２８７２　Ａ	1-40,42
Ｐ、Ｘ	ＷＯ　０２／３６７３４　Ａ（ＭＥＲＣＫ　＆　ＣＯ．，ＩＮＣ．）２００２．０５．１０，クレーム他　＆　ＡＵ　２００２－３０３９２　Ａ	1,5,42
Ｐ、Ｘ	ＷＯ　０１／９５９０５　Ａ（塩野義製薬株式会社）２００１．１２．２０，クレーム，ｐ92-93他，（ファミリーなし）	1-6,42

☒ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日　１４．０１．０３	国際調査報告の発送日　28.01.03
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　８６１５ 内藤　伸一　印 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（１９９８年７月）

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Ｐ，Ａ	ＷＯ　０２／７０４９１　Ａ（塩野義製薬株式会社）２００２．０９．１２，文献全体，（ファミリーなし）	1-40,42
Ｐ，Ａ	ＷＯ　０１／１７９６８　Ａ（塩野義製薬株式会社）２００１．０３．１５，文献全体　＆　ＥＰ　１２１９６０７　Ａ	1-40,42

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ０２／１２５８２

第Ⅰ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第８条第３項（ＰＣＴ１７条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1．[X] 請求の範囲 ４１ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

請求の範囲４１の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2．[X] 請求の範囲 １－４０，４２ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

別紙参照

3．[] 請求の範囲 ＿＿＿＿＿＿＿＿ は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第３文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1．[] 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2．[] 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3．[] 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4．[] 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

[] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

[] 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ｉ欄の２．について

請求の範囲に記載された「プロドラッグ」なる文言は、明細書の記載を検討しても、いかなる構造のものまでを包含するものなのか明確であるとはいえないから、本願発明化合物及び医薬の範囲を不明確にするものである。

したがって、請求の範囲１－４０及び４２並びに明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて先行技術文献調査を行った。

請求の範囲１－１２の発明の医薬組成物の有効成分は、極めて広範囲かつ多彩な化合物を包含し、そのすべてについて、完全な調査を行うことは困難である。一方、特許協力条約第６条の意味において明細書に裏付けられ、また、特許協力条約第５条の意味において明細書に開示されているものは、請求の範囲１－１２の発明の医薬組成物の有効成分の中のごく僅かな部分に過ぎない。

したがって、請求の範囲１－１２及び明細書は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない。

そこで、この国際調査報告では、請求の範囲１－１２の発明については、明細書に具体的に記載された化合物に基づいて、合理的な負担の範囲内で、先行技術文献調査を行った。